

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Michal Bednář

2014

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Doktorský studijní program
Fyziologie a patologická fyziologie**

Název práce

**Elektrofyzilogická odezva centrálního nervového systému na protrahovanou zrakovou
stimulaci u migrény**

Electrophysiological response of the central nervous system to prolonged visual stimulation
in migraine

MUDr. Michal Bednář

Školitel: prof. MUDr. Zuzana Kubová, CSc.
Školitel-konzultant: doc. Ing. Jan Kremláček, Ph.D.

Hradec Králové, 2014

Obhajoba dne:

Prohlášení

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, červen 2014

Poděkování

Děkuji školitelce prof. MUDr. Zuzaně Kubové, CSc. a školiteli-konzultantovi doc. Ing. Janu Kremláčkovi, Ph.D. za nadstandardní a mimořádně kvalitní vedení vědecké práce, za cennou edukaci v oblasti prezentace výsledků a přípravy publikačních výstupů; prof. MUDr. Zuzaně Červinkové, CSc., předsedkyni Oborové rady doktorského studijního programu Fyziologie a patologická fyziologie, stejně jako dalším členům oborové rady, za motivující přístup v průběhu celého studia; prof. MUDr. Miroslavu Kubovi, CSc., přednostovi školícího pracoviště Ústavu patologické fyziologie LF UK v Hradci Králové, za pomoc zajištění projektu v rámci grantové podpory; doc. MUDr. Radomíru Talábovi, CSc., přednostovi Neurologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové v době probíhání experimentu (do 31. 10. 2012) za podporu projektu v podmínkách exponovaného provozu pracoviště; Janě Pluhovské, laborantce laboratoře evokovaných potenciálů Neurologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové, za vzornou spolupráci při vyšetřování všech subjektů v projektu; MUDr. Marice Talábové a MUDr. Zbyškovi Pavelkovi, lékařům Neurologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové, za spolupráci při náboru pacientů s migrénou do projektu; v neposlední řadě všem pacientům i zdravým dobrovolníkům (spolupracovníkům a jejich příbuzným a známým), kteří se jako vyšetřované osoby zapojili do projektu, především za trpělivost při vlastním vyšetřování i při vyplňování dotazníku před vyšetřením.

Disertační práce vznikla za finanční podpory: vnitřního grantu Lékařské fakulty UK v Hradci Králové pro studenty doktorského studijního programu s podporou firmy Roche, a.s.; Grantovou agenturou ČR 309/09/0869 a programem P37/07 (PRVOUK).

Obsah

POUŽITÉ ZKRATKY	7
1. PŘEDMLUVA	10
2. LITERÁRNÍ PŘEHLED	13
2.1. Klinické charakteristiky migrény	13
2.2. Patofyziologie migrény	16
2.2.1. Od vaskulární k neurogenní teorii	16
2.2.2. Mechanismy vzniku bolesti u migrény	18
2.2.3. Mechanismy centrální a periferní senzitivizace	19
2.2.4. Genetické faktory	20
2.2.5. Humorální faktory	21
2.2.6. Migréna a hormonální vlivy u žen	23
2.2.7. Koncept migrény jako centrální poruchy zpracování senzitivních a sensorických informací	24
2.3. Kortikální excitabilita u migrény	27
2.4. Habituace	28
2.5. Mechanismy zpracování zrakového podnětu	31
2.6. Elektrofyziologické koreláty migrény	36
2.6.1. Zrakové evokované potenciály u migrény	36
2.6.2. Ostatní elektrofyziologické nálezy u migrény	39
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST PRÁCE	42
3.1. Úvod	42
3.1.1. Cíle experimentální práce a hypotézy	43
3.1.2. Principy a limitace metodiky zrakových evokovaných potenciálů	43
3.1.3. Komentované prvoautorské práce	49
3.2. Soubor subjektů	51
3.2.1. Poznámky k diagnostickým kritériím migrény	51
3.2.2. Vlastní soubor subjektů	54
3.3. Metodika	57
3.3.1. Stimulace	57
3.3.2. Snímání	58

3.3.3. Identifikace vrcholů a hodnocení amplitudy VEP	58
3.3.4. Statistika	59
3.4. Výsledky	61
4. DISKUZE	65
5. ZÁVĚRY	71
5.1. Splnění cílů disertační práce	71
5.2. Doporučení pro elektrofyziologické studie týkající se habituace na zrakové podněty u migrény	72
6. POUŽITÁ LITERATURA	73
7. PŘÍLOHY	90
7.1. Příloha 1: Přehledový referát	90
7.2. Příloha 2: Původní práce – pilotní projekt	96
7.3. Příloha 3: Kompletní přehled VEP všech subjektů	102
7.4. Příloha 4: Dotazník	111

Použité zkratky

A1	označení polohy elektrody podle systému „10–20“ (levý ušní lalůček)
A2	označení polohy elektrody podle systému „10–20“ (pravý ušní lalůček)
A/D	analogově digitální (převodník)
ANOVA	analýza rozptylu, analysis of variance
ATP	adenosintrifosfát
ATP1A2	zkratka genu, jehož mutace podmiňuje FHM typ II
BAER	sluchové evokované odpovědi, brainstem auditory evoked responses
BOLD	technika magnetické rezonance, blood-oxygen-level dependent
C2–3	druhý až třetí krční míšní segment
C ₃	označení polohy elektrody podle systému „10–20“ (centrální krajina, vlevo)
C ₄	označení polohy elektrody podle systému „10–20“ (centrální krajina, vpravo)
CADASIL	cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy
Ca ²⁺	vápníkový kation
CACNL1A4	zkratka genu, jehož mutace podmiňuje FHM typ I
4C α , 4C β	označení vrstvy primární zrakové kůry
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
c/deg	cycles per degree; počet čtverců, které lze pozorovat pod prostorovým úhlem 1°
cd/m ² ,	jednotka jasu, kandela na metr čtvereční
<i>c-fos</i>	protoonkogen, gen rané fáze exprese
CGL	corpus geniculatum laterale
CGRP	calcitonine gene-related peptide
Cl ⁻	chloridový anion
CNV	contingent negative variation
cpd	cycles per degree
CSc.	kandidát věd
CSD	kortikálně se šířící deprese, cortical spreading depression
C _z	označení polohy elektrody podle systému „10–20“ (centrální ve střední linii)
ČNS JEP	Česká neurologická společnost Jana Evangelisty Purkyně
dB	decibel
doc.	docent
EEG	elektroencefalografie
EMG	elektromyografie
ERP	event-related potentials
FHM	familiární hemiplegická migréna
FN	Fakultní nemocnice
FrACT	Freiburg Visual Acuity and Contrast Test
F _{pz}	označení polohy elektrody podle systému „10–20“ (frontopolární ve střední linii)
F _z	označení polohy elektrody podle systému „10–20“ (frontální ve střední linii)
GABA	kyselina γ -aminomáselná, gamma-aminobutyric acid
GBOs	oscilace v gama pásmu, gamma band oscillations
H	testovací kritérium
H ⁺	vodíkový kation
HFO	vysokofrekvenční oscilace, high-frequency oscillations

5-HIAA	kyselina 5-hydroxyindoloctová
5-HT	5-hydroxytyrozin, serotonin
Hz	jednotka kmitočtu
ICH	Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy, International Classification of Headache Disorders
ICH I	první vydání ICH
ICH II	druhé vydání ICH
ICH III	třetí vydání ICH
IHS	Mezinárodní společnost pro bolesti hlavy, International Headache Society
IctM	označení pro skupinu migreniků v iktální fázi
IntM	označení pro skupinu migreniků v interiktální fázi
INDAP	na intenzitě závislé sluchové evokované potenciály, intensity dependence of acoustic evoked potentials
K ⁺	draslíkový kation
LEP	laser-evoked potentials
LF UK	Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
M	magnocelulární (v kontextu)
MA	migréna s aurou
MAO	monoaminoxidáza
MATLAB	matrix laboratory („maticová laboratoř“), statistický program
MEG	magnetoencefalografie
MELAS	mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes
MEP	motorické evokované potenciály
Mg ²⁺	hořčíkový kation
MO	migréna bez aury
MOH	bolesti hlavy z nadužívání medikace, medication-overuse headache
MR	magnetická rezonance
ms	milisekunda
M-VEP	motion-onset VEP
mV	milivolt, jednotka amplitudy
MwT	označení pro skupinu migreniků na profylaktické léčbě
<i>n</i>	počet subjektů
<i>n.</i>	nervus
NMDA	N-methyl-D-aspartát
NO	oxid dusnatý
NPN	NPN komplex – komplex negativní-pozitivní-negativní vlny
nsBR	nociception specific blink reflex
O _z	označení polohy elektrody podle systému „10–20“ (okcipitální ve střední linii)
P	parvocelulární (v kontextu)
<i>p</i>	hladina významnosti
19p13	označení lokusu na krátkém raménku 19. chromozómu
PACAP	Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide
PET	pozitronová emisní tomografie
Ph.D.	akademický titul hodnosti doktora
P1–N2	mezivrcholová amplituda M-VEP, mezi prvním (pozitivním) a druhým (negativním) vrcholem
P100–N75	mezivrcholová amplituda PR-VEP, mezi pozitivním vrcholem s latencí kolem 100 ms a negativním vrcholem s latencí kolem 75 ms

P100–N145	mezivrcholová amplituda PR-VEP, mezi pozitivním vrcholem s latencí kolem 100 ms a negativním vrcholem s latencí kolem 145 ms
P200	pozitivní evokovaná odpověď s obvyklou latencí kolem 200 ms
P300	pozitivní evokovaná odpověď s obvyklou latencí kolem 300 ms (kognitivní)
P3–N2	mezivrcholová amplituda M-VEP, mezi třetím (pozitivním) a druhým (negativním) vrcholem
prof.	profesor
P _z	označení polohy elektrody podle systému „10–20“ (parietální ve střední linii)
1q23	označení lokusu na dlouhém raménku 1. chromozómu
2q24	označení lokusu na dlouhém raménku 2. chromozómu
rCBF	regionální cerebrální krevní průtok, regional cerebral blood flow
rTMS	repetitivní transkraniální magnetická stimulace
s	sekunda
sTMS	single-pulse TMS, transkraniální magnetická stimulace jedním pulzem
SCN1A	označení genu kódujícího alfa podjednotku napěťově řízených sodíkových kanálů
SSEP	somatosenzitivní evokované potenciály
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
SS-VEP	steady-state VEP
T ₃	označení polohy elektrody podle systému „10–20“ (temporální, vlevo)
T ₄	označení polohy elektrody podle systému „10–20“ (temporální, vpravo)
TMS	transkraniální magnetická stimulace
USA	Spojené Státy Americké
V1	označení části zrakové kůry, primární zraková kůra, area 17 dle Brodmana
V2	označení části zrakové kůry, area 18 dle Brodmana
V3	označení části zrakové kůry
V3a	přední část arey V3 (anterior)
V3d	dorzální část arey V3
V3v	ventrální část arey V3
V4	označení části zrakové kůry, dorzolaterální část
V5	označení části zrakové kůry, mediotemporální část
V6	označení části zrakové kůry, dorzomediální část
μV	mikrovolt, jednotka amplitudy
VEP	zrakové evokované potenciály, visual evoked potentials
¹³³ Xe	izotop xenonu

1. Předmluva

Zrakové evokované potenciály (visual evoked potentials, VEP) mají v současné době v diagnostice v klinické medicíně (neurologie, oftalmologie) pomocný význam. Největší význam z tohoto hlediska mají VEP stále v diagnostice retrobulbární neuritidy, a to již více než 40 let (Halliday 1972). Abnormní VEP zůstávají součástí nových diagnostických kritérií pro roztroušenou sklerózu (Polman et al. 2011). V klinické medicíně nedochází k většímu rozvoji metodiky VEP, lze dokonce hovořit o jistém odklonu od elektrofyziologických metod v souvislosti s rozmachem zobrazovacích technik resp. s dostupností magnetické rezonance. Z hlediska migrény VEP nemají význam v diagnostice v klinické praxi.

Nicméně VEP jako neinvazivní, funkční a objektivizační metoda představují nástroj vhodný k testování hypotéz ve fyziologii a patofyziologii zrakového systému (zrakových drah i zrakového kortexu) u lidí. Výzkumné aplikace VEP se v současné době zaměřují na studium zpracování zrakového podnětu (informace) ve snaze identifikovat mechanismy zpracování zrakových informací (funkční mapování zrakového systému).

Z určitého pohledu je možné na migrénu nahlížet jako na funkční onemocnění, kdy je v popředí právě porucha zpracování informací z okolního prostředí centrálním nervovým systémem. V případě migrény mají nálezy VEP (představující elektrofyziologické koreláty zpracování zrakové informace) přímé dopady na řešení nejasných otázek v patofyziologii migrény ve vztahu k primární neurogenní dysfunkci.

Téma spojující patofyziologii migrény a výsledky neurofyziologicky zaměřeného výzkumu je v česky psané odborné literatuře ojedinělé (Bednář et al. 2013a). Jediná monografie týkající se částečně patofyziologie migrény byla vydána před více než 10 lety (Kotas 2001) a je z větší části zaměřena na výsledky zobrazovacích metod a funkčního zobrazování. Klasická monografie týkající se evokovaných odpovědí (Stejskal 1993) je zaměřena na klinické využití, téma elektrofyziologických nálezů u migrény v ní zpracováno není.

V elektrofyziologické laboratoři mého školícího pracoviště, Ústavu patologické fyziologie LF UK v Hradci Králové, která je zaměřena na elektrofyziologii zraku, již od roku 1987 byly vedle klasických VEP na stimulaci reverzačním strukturálním podnětem (PR-VEP) zavedeny VEP na stimulaci pohybem resp. na začátek pohybu struktury (motion-onset VEP, M-VEP). Od té doby četné práce z tohoto pracoviště rozvíjely téma interpretace a klinických aplikací u tohoto typu VEP (Kuba 2006). VEP mne zaujaly při prvním setkání s nimi v rámci

výuky patofyziologie na tomto pracovišti v roce 1997 během mého pregraduálního studia na LF UK v Hradci Králové. V rámci oboru neurologie jsem se vyšetřování VEP věnoval od roku 2001. K úkolu vyšetřovat zrakové evokované odpovědi konkrétně u migrény mě motivoval ještě před zahájením postgraduálního studia v roce 2006 dlouholetý přednosta Neurologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové a předseda Czech Headache Society doc. MUDr. Gerhard Waberžinek, CSc. (*1943, †2008).

Přestože existují literární údaje ohledně abnormního zpracování pohybu u migrény a dokonce predilekčního postižení struktur účastníků se zpracování pohybového zrakového podnětu (Battelli et al. 2002; McKendrick a Badcock 2004; McKendrick et al. 2006; Granziera et al. 2006; Webster et al. 2011; Antal et al. 2011), je s podivem, že VEP při stimulaci pohybem byly u migrény použity pouze v jednom případě, nikoli náhodou v práci původem z mého školícího pracoviště (Szanyi et al. 2001). Algoritmus vyšetření, který neumožňoval hodnocení změny amplitudy na pohyb vázaných VEP v čase, nemohl přispět k řešení již v té době diskutovaných otázek (především v otázce deficitu habituace u migrény v interiktálním období). V rámci postgraduálního studia bylo mnou navržené téma akceptováno jako v mnohém navazující na předchozí práci elektrofyziologické skupiny mého školícího pracoviště. Před publikováním výsledků experimentu (Bednář et al. 2014), který je součástí předkládané disertační práce, nebyla publikována žádná jiná studie s VEP na pohybový podnět se zaměřením na hodnocení habituace. Rozhodujícím momentem realizace vlastního experimentu s VEP u migrény se ukázal přenos metodiky VEP s pohybovou stimulací z elektrofyziologické laboratoře mého školícího pracoviště do nově vybudované neurofyziologické laboratoře po přestěhování neurologické kliniky do nové budovy v březnu 2011.

Výsledky elektrofyziologických studií u migrény byly vždy provázeny kontroverzními debatami, přesto pro převažující charakter nálezů je v současné době deficit habituace odpovědí na senzitivní/senzorické podněty v interiktálním období považován za základní elektrofyziologickou abnormitu u migrény. V roce 2013 překvapivě tento závěr nebyl potvrzen v práci s VEP na reverzační strukturální podnět u migrény, když bylo poprvé použito zaslepené hodnocení VEP (nebylo při hodnocení známo pořadí VEP křivek získaných v různém čase během zrakové stimulace) (Omland et al. 2013).

Na základě této skutečnosti byly výsledky experimentu, který je v rámci disertace předkládán, zpracovány novým způsobem, aby mohly být hodnoceny zaslepeně. Výsledky potvrdily původní teorii deficitu habituace u migrény v interiktálním období, poprvé také

pro extrastriální oblasti zrakové kůry (odpovědné za zpracování pohybu) a byly prezentovány se současnou kritikou užívání termínu habituace v elektrofyziologických studiích s ohledem na jeho přesnou definici (Bednář et al. 2014).

2. Literární přehled

2.1. Klinické charakteristiky migrény

Migréna v rámci klasifikace bolestí hlavy patří mezi tzv. primární bolesti hlavy, které se od sekundárních bolestí hlavy odlišují absencí organické příčiny. Migréna představuje paroxysmální onemocnění a její typická symptomatika se dostavuje v atakách.

Epidemiologická data ohledně migrény z USA a západní Evropy (z České republiky nejsou k dispozici validní údaje) hovoří o 11% prevalenci (15–20% u žen, 6% u mužů). Celoživotní prevalence migrény je 18% a je nejvyšší mezi 30–39 lety u žen i u mužů (Lipton et al. 2007). U 49 % nemocných se migréna manifestuje před čtyřicátým rokem věku, z toho přibližně v polovině případů v dětství nebo adolescenci. Před pubertou je prevalence migrény poněkud vyšší u chlapců než u dívek. V dospělém věku se stran výskytu migrény uvádí poměr mezi ženami a muži 2–3:1. Průměrná frekvence atak migrény je uváděna 1,5 za měsíc a průměrné trvání ataky migrény 24 hodin (Goadsby et al. 2002).

V klinickém obrazu ataky migrény se popisují 4 fáze – fáze prodromů, fáze aury, fáze vlastních bolestí hlavy a postparoxysmální fáze.

Údaje o výskytu prodromální fáze významně kolísají podle použité metodiky (7–88 %), ale při užití elektronického diáře činily 72 % (Giffin 2003). Prodromální fáze trvá obvykle několik hodin, avšak může trvat až 3 dny (Giffin 2003) a tvoří ji nespecifické symptomy zahrnující změny nálady nebo chování (podrážděnost, přecitlivělost na zevní podněty, depresi, chuť na sladké, úzkostnost, apatii, euforii, pocity malátnosti, únavu), neurologické příznaky (excesivní zívání, poruchu vyjadřování, děsivé sny, ztrátu koncentrace, problémy se čtením nebo psáním, ztuhlou šíjí, fotofobii, fonofobii, rozmazané vidění) nebo poruchy příjmu potravy (pocity hladu, bulimii, anorexii, nauzeu). Přítomnost nebo nepřítomnost migrenózní aury (epizodických fokálních tranzientních neurologických příznaků) je zásadní pro diferenciaci mezi migrénou bez aury a migrénou s aurou. Neurologické příznaky aury se obvykle vyvíjejí během 5–20 minut, trvají 5–60 minut a přicházejí většinou před rozvojem bolesti hlavy (do 60 minut). Mohou se ale objevit současně s bolestí hlavy anebo až v jejím průběhu. Pokud je doba trvání aury delší než 60 minut (prolongovaná aura), je racionální provést diagnostiku pro možnost migrenózního infarktu (Rothrock et al. 1993). Výskyt migrény s aurou je udáván obvykle kolem 30 % (Lipton et al. 2007). Většina migreniků s diagnózou migrény s aurou nemá auru v průběhu každé ataky. Migrenózní aura se může vyskytovat i bez přítomnosti bolesti hlavy. Projevy

aury bývají rozmanité, nicméně konkrétní pacient udává obvykle uniformní symptomatiku. Nejčastější jsou příznaky vizuální aury. Může se jednat o pozitivní zrakové fenomény (tzv. fosfény – různé scintilující obrazce, záblesky) nebo o negativní vizuální fenomény (skotomy – výpadky zorného pole, ztráta vizu). Příznaky zrakové aury se většinou vyskytují v hemianopické distribuci (Russel et al. 1994). Vzácným typem zrakové aury je narušení vnímání postav v okolí ve smyslu jejich protažení (syndrom Alenky v říši divů, podle knihy Lewise Carrola) (Rolak 1991). Příznaky senzitivní aury mohou být různé poruchy čítí (parestézie, dyzestézie, hypestézie), často ipsilaterálně na horní končetině (méně často s šířením na dolní končetinu) nebo na tváři, ale také na jazyku či na rtech (Jensen et al. 1986). Jako příznak aury se může objevit motorický deficit (většinou lehký), těžší se vyskytuje vzácně (s výjimkou sporadické či familiární hemiplegické migrény). Dalšími možnými projevy migrenózní aury jsou poruchy řeči charakteru dysartrie nebo fatické poruchy, případně vertigo (Lempert a Neuhauser 2005).

Bolest hlavy v rámci ataky migrény má většinou typický charakter. Subjektivně je pacienty referovaná jako bolest pulzujícího charakteru (v 85 %), středně těžké až těžké intenzity (v 80 %) (Kaniecki 2001). Trvání bolesti hlavy v rámci neléčené ataky bývá migreniky uváděno v rozmezí několika hodin až dnů (delší než 24 hodin v 71 % u žen a v 48 % u mužů). V 56–68 % bývá u migrény udáván unilaterální charakter bolestí hlavy (Olesen 1978; Sjaastad et al. 1989). Strana výskytu bolestí hlavy se může u jednotlivých atak měnit, bolest hlavy může být v úvodu jedné ataky difúzní a vyvinout se v unilaterální nebo naopak. Bolesti hlavy u migrény bývají nejčastěji lokalizovány frontotemporálně nebo periokulárně, ale mohou zaujímat jakoukoliv část hlavy nebo oblast krční páteře. Alespoň jednou v životě má zkušenost s nauzeou 90 % a se zvracením 50 % migreniků (Olesen 1978; Silberstein 1995). Fotofobie a fonofobie při atace migrény jsou zcela běžné. Disabilitu v průběhu ataky migrény referuje většina (91 %) nemocných (Lipton 2001).

V rámci postparoxysmální fáze pacienti nejčastěji popisují zvýšenou spavost trvající řadu hodin až několik dní (Blau 1982), dále pak únavu, bolesti svalů, někdy euforii (Giffin 2003). Ataka migrény se může vyskytnout kdykoliv během dne, nicméně asi polovina atak začíná ráno mezi 4.– 9. hodinou (Fox a Davis 1998). U některých žen jsou ataky migrény vázány na menstruační cyklus – mohou se vyskytovat před, během nebo po menses.

Diagnostika migrény je založena na klinickém obraze resp. na anamnéze od pacienta, přítomnosti normálního neurologického nálezu a nepřítomnosti strukturální léze v zobrazovacích vyšetřeních. Migréna představuje značně heterogenní klinickou jednotku

(viz klasifikace migrény v tabulce 1). Diagnostická kritéria pro migrénu bez aury, migrénu s aurou resp. auru s migrenózní cefaleou jsou uvedena v experimentální části práce. Pro migrénu s aurou (MA) a migrénu bez aury (MO) je někdy užíván termín epizodická migréna. Diagnostická kritéria pro ostatní jednotky z klasifikace migrény (uvedené v tabulce 1) zde nejsou uváděna, neboť se nevyskytují v diskutovaných literárních zdrojích ani v experimentální části disertační práce.

Tabulka 1: Klasifikace migrény.

1.1.	Migréna bez aury
1.2.	Migréna s aurou
	1.2.1. typická aura s migrénou
	1.2.2. typická aura s nemigrenózní bolestí hlavy
	1.2.3. typická aura bez bolestí hlavy
	1.2.4. familiární hemiplegická migréna
	1.2.5. sporadická hemiplegická migréna
	1.2.6. bazilární migréna
1.3.	Periodické syndromy v dětském věku asociované s migrénou, které obvykle předcházejí rozvoj migrény
	1.3.1. cyklické zvracení
	1.3.2. abdominální migréna
	1.3.3. benigní paroxysmální vertigo v dětství
1.4.	Retinální migréna
1.5.	Komplikace migrény
	1.5.1. chronická migréna
	1.5.2. migrenózní status
	1.5.3. přetrvávající aura bez mozkového infarktu
	1.5.4. migrenózní infarkt mozku
	1.5.5. migrénou spouštěný epileptický záchvat
1.6.	Pravděpodobná migréna
	1.6.1. pravděpodobně migréna bez aury
	1.6.2. pravděpodobně migréna s aurou
	1.6.3. pravděpodobně chronická migréna

2.2. Patofyziologie migrény

Současný pohled na patofyziologii migrény odráží relativně dlouhý historický vývoj. Zásadní poznatky o patofyziologii migrény byly postupně shromažďovány od 30. let 20. století a k jejich enormnímu nárůstu došlo v posledních dvou nebo třech dekadách. Patofyziologie migrény představuje téma, na jehož poli probíhaly a stále probíhají mnohé kontroverze. Vznikaly nové koncepty a mnohé starší byly opouštěny, někdy v čase došlo k jejich znovuoobjevení. Recentní přehledové práce týkající se patofyziologie migrény (např. Cutrer 2010; Kotas 2011; D'Andrea et al. 2012; Pietrobon a Moskowitz 2013; Goadsby 2012; Nosedá a Bursnstein 2013) jsou překvapivě nekonzistentní. Ukazuje se, že v současné době je množství poznatků ohledně patofyziologie migrény tak rozsáhlé, že není reálné zpracování této problematiky ve smyslu vyváženého zastoupení jednotlivých směrů výzkumu, které se na aktuálním utváření patofyziologických konceptů migrény podílejí (experimenty na zvířecích modelech versus u lidí, genetika, molekulární biologie, funkční zobrazování, proteomika, humorální faktory, neurotransmitery, neurofyziologie, imunologie atd.).

V kontextu tématu disertační práce je téma patofyziologie migrény zpracováno s důrazem na neurofyziologické aspekty.

2.2.1. Od vaskulární k neurogenní teorii migrény

Původní koncept o primárně vaskulárním původu migrény byl na základě hromadících se protiargumentů postupně opuštěn a byl nahrazen konceptem primárně neurogenního původu migrény se sekundárními hemodynamickými změnami.

Ve 30.–60. letech 20. století dominovala v diskuzi o patofyziologii migrény vaskulární (či vazogenní) teorie. Neurologické symptomy aury migrény byly chápány jako projevy tranzientní vazokonstrikce s průvodní hypoxémií, bolest hlavy potom jako korelát následné vazodilatace vedoucí k mechanickému podráždění nociceptorů ve stěnách cerebrálních artérií (Wolff 1963). Vazogenní teorii podporovala klinická zkušenost. Bolesti hlavy u migrény mohou být indukovány nitroglycerinem (vazodilatans) a naopak tlumeny ergotaminem (vazokonstrikční agens). Později provedené studie se zobrazovacími metodami nicméně ukázaly, že se bolesti hlavy objevují v případě aplikace nitroglycerinu až po odeznění vazodilatace (Schoonman et al. 2008). Jiná vazodilatancia než nitroglycerin migrenózní bolest hlavy nevyvolávají (Rahmann et al. 2008) a efektivní na bolesti hlavy u migrény jsou i medikamenty, které nepůsobí vazokonstrikci (Cutrer a Charles 2008).

Neurogenní teorie chápe migrénu jako onemocnění mozku, u kterého jsou vaskulární změny sekundární, vyplývající z primární neuronální dysfunkce. Zastánci neurogenní teorie migrény vždy poukazovali na to, že neurologické symptomy aury, jak se postupně objevují, nelze vysvětlit lokalizací změn v arteriálních teritoriích mozku. Nálezy z funkčních zobrazovacích metod v průběhu spontánní zrakové aury u migrény podpořily neurogenní teorii. Byl zjištěn snížený průtok krve mozkem, avšak nedostatečný k vyvolání ischemie, navíc následná vazodilatace se dostavila s latencí po začátku bolesti hlavy (Denuelle et al. 2008).

Aura jako událost předcházející rozvoji bolesti hlavy u migrény se stala pochopitelně klíčovým tématem ve výzkumu zaměřeném na původ migrény. Již ve 40. letech 20. století Lashley na základě úvah nad svojí vlastní aurou charakteru skotomu publikoval teorii, že auru působí abnormalita, která se šíří zrakovým kortexem rychlostí 3–5 mm za minutu (Lashley 1941). Zhruba ve stejné době Leão v rámci své neurofyzilogické disertační práce popsal u pokusných zvířat v návaznosti na mechanické nebo chemické podráždění kortexu elektrofyziologický fenomén, šířící se po kortexu rychlostí 3–4 mm za minutu (Leão 1944). Přestože se popsany elektrofyziologický fenomén skládal z fáze excitace následované fází deprese, byl nazván kortikálně se šířící depresí (cortical spreading depression, CSD).

S ohledem na podobnost obou fenoménů bylo navrženo, že za auru migrény odpovídá analogický jev jako CSD vyvolaná u pokusných zvířat („CSD-like fenomén“). CSD provází depolarizace neuronů s přesunem iontů Na^+ intracelulárně a K^+ extracelulárně, což vede k depolarizaci sousedních neuronů – takto je vysvětlován fenomén koncentrického šíření vlny depolarizace mozkovou kůrou. Extracelulárně se nachází negativní potenciál (-30 až -20 mV), na kterém se podílí i vzestup permeability membrány (extracelulárně klesá koncentrace iontů Cl^- a Ca^{2+} , stoupá koncentrace kyseliny L-glutamové).

U experimentálních zvířat byly zjištěny obdobné nálezy poklesu regionálního cerebrálního krevního průtoku (regional cerebral blood flow, rCBF) v průběhu CSD jako v průběhu aury migrény u lidí (Hansen et al. 1980).

Před více než 30 lety Olesen a Lauritzen se svými spolupracovníky pomocí intraarteriální aplikace ^{133}Xe zkoumali průběh symptomatiky podobné migrenózní auri, která byla indukována karotickou angiografií, a zjistili redukci rCBF o 17–35 % v zadních částech parietálních a okcipitálních laloků (Olesen et al. 1981; Lauritzen et al. 1983). Pozorovaný pokles krevního průtoku neodpovídal ischemii, šířil se z okcipitálních oblastí dopředu rychlostí 2–3 mm za minutu napříč cévními teritorii a byl nazván šířící se

hypoperfúzi/oligémií („spreading hypoperfusion/oligemia“). Výskyt změn krevního průtoku napříč cévními teritorii (zřejmě v důsledku vyšší energetické spotřeby v průběhu „CSD-like fenoménu“) podpořil neurogenní teorii migrény, přestože výsledky byly kritizovány z důvodu artefaktů (Comptonův rozptyl), ke kterému jsou techniky s ^{133}Xe náchylné (Skyhøj et al. 1987).

V polovině 90. let 20. století Woods a jeho spolupracovníci náhodně zachytili spontánní ataku migrény s aurou při měření krevního průtoku u kontrolního subjektu ve studii s pozitronovou emisní tomografií (PET). Popsali pokles krevního průtoku v asociačních oblastech zrakové kůry (Brodmanova area 18 a 19) oboustranně s šířením dopředu napříč vaskulárními teritorii (Woods et al. 1994). Později provedené studie s funkční magnetickou rezonancí (např. Cao et al. 1999) ukázaly obdobný charakter pro auru specifických hemodynamických změn šířících se rychlostí 3–6 mm za minutu kortexem z okcipitálního laloku dopředu napříč vaskulárními teritorii („CSD-like fenomén“). Jiné studie konstatovaly souvislost popsaných změn se změnami intracelulárního vápníku resp. pravděpodobný podíl dysfunkce vápníkových kanálů v genezi „CSD-like fenoménu“ u migrény s aurou i bez aury (Chuquet et al. 2007). Ve fázi migrenózní aury (a také na začátku ataky u migrény bez aury) byla zjištěna zvýšená aktivita v nucleus ruber a v substantia nigra, a to dokonce dříve než v okcipitálním kortexu, což poukázalo na zapojení těchto struktur do patofyziologie migrény (potenciální generátor migrény) (Cao et al. 2003).

2.2.2. Mechanismy vzniku bolesti u migrény

Za hlavní symptomatiku migrény (bolesti hlavy) odpovídá abnormní rekurentní aktivace trigeminovaskulárního komplexu (nemyelinizovaná C vlákna pocházející z neuronů z trigeminálního ganglia vytvářející plexy ve stěnách cerebrálních artérií s kolaterálami k inervaci piálních a arachnoideálních struktur a dura mater) resp. trigeminocervikálního komplexu (nociceptivní vlákna n. trigeminus sestupující po vstupu do mozkového kmene kaudálně v tractus spinalis nervi trigemini a končící v nucleus tractus spinalis v zadních míšních rozích míšního segmentu C2–3).

V případě migrény s aurou se předpokládá, že kortikální událost odpovědná za symptomy aury („CSD-like fenomén“) vede k aktivaci nociceptorů trigeminovaskulárního a trigeminocervikálního systému. Byly publikovány výsledky z experimentů na zvířecích modelech, které demonstrovaly v návaznosti na CSD vazodilataci meningeálních cév v důsledku reflexu závislého na intaktních trigeminálních a parasympatických neuronech

(Bolay et al. 2002). Tyto nálezy poukázaly na souvislost se změnami v cerebrálním kortexu a změnami v trigeminovaskulárním komplexu u migrény.

Z pokusů na experimentálních zvířatech je také známa souvislost indukce CSD s expresí genu *c-fos*, markeru aktivace neuronů v trigeminálním nucleus caudalis (Moskowitz et al. 1993b), a také asociace s uvolněním humorálních faktorů (H^+ , K^+ , NO a metabolitů kyseliny arachidonové) v koncentracích, která může vést k aktivaci perivaskulárních nociceptivních zakončení (Obrenovitch et al. 2002).

Mechanismy, které vedou k aktivaci trigeminálních (a cervikálních) nociceptivních zakončení v případě migrény bez aury nejsou zcela jasné. Byly předpokládány obdobné mechanismy jako u migrény s aurou („CSD-like fenomén“), avšak výsledky studií s funkční magnetickou rezonancí to nepodpořily (např. Sanchez del Rio et al. 1999). Naproti tomu bylo na základě studie s PET navrženo, že u migrény bez aury začíná ataka v generátoru v mozkovém kmeni resp. tato aktivita vede k aktivaci trigeminovaskulárního komplexu, když bylo zjištěno zvýšení rCBF v mediálním mozkovém kmeni kontralaterálně k bolesti hlavy (Weiller et al. 1995). Podobné nálezy aktivace pontu a středního mozku při atace migrény bez aury byly zjištěny i v dalších studiích (např. Denuelle et al. 2008).

2.2.3. Mechanismy periferní a centrální senzitivace u migrény

Fenomén udržování bolesti hlavy u migrény souvisí s modulací nociceptivních vstupů a je v současné době vysvětlován mechanismy periferní senzitivace (na úrovni primárního aferentního neuronu) a centrální senzitivace (na úrovni míchy a mozku).

Periferní senzitivace znamená zvýšenou excitabilitu primárních aferentních neuronů na mechanické podněty nebo chemické podněty (mediátory zánětu), což je provázeno zvýšeným spontánním „pálením“ aktivovaných primárních aferentních neuronů a nadměrným „bombardováním“ druhého neuronu dráhy. Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že chemické podráždění meningeálních primárních aferentních vláken vede ke zvýšení senzitivity i na velmi mírné mechanické podněty (Strassman et al. 1996). Hypersenzitivita migreniků na malé a normálně „neškodné“ změny velikosti intrakraniálního tlaku (pulzace) může být odpovědná za pulzující charakter bolesti hlavy. Je známo, že na aktivaci trigeminálních nociceptivních zakončení navazuje uvolňování prozánětlivých a vazodilatačních neuropeptidů (především CGRP, calcitonine gene-related peptide), což cestou vazodilatace a membranózní disrupce přispívá k periferní senzitivaci.

Centrální senzitivace u migrény se týká druhých neuronů trigemovaskulárního a trigeminocervikálního komplexu (zadní míšní rohy). Ty jsou senzitivovány v důsledku zvýšeného přívodu impulzů z intrakraniálních meningeálních a vaskulárních struktur v důsledku periferní senzitivace a inervují současně extrakraniální struktury (kožní zóny na obličeji a šíji). To je podstatou mechanismu přenesené bolesti u migrény v cervikální oblasti (Burstin et al. 1998).

Magnetická rezonance (MR) zobrazila koreláty depozit nehemového železa v oblasti periaquedukální šedi a nálezy korelovaly s dobou trvání migrény – může se jednat o koreláty sekundárního poškození v důsledku opakované abnormní aktivace nebo korelát primární dysfunkce se vztahem k trigeminovaskulárnímu nociceptivnímu systému (Welch et al. 2001).

Na MR byla u migreniků také nalézána drobná ložiska T2 signálu (považovaná za ložiska ischemického původu – lakunární infarkty). Nebyl nicméně zjištěn signifikantní rozdíl v četnosti těchto ložisek v bílé hmotě mozku mezi migreniky a zdravými dobrovolníky (8,1% na rozdíl od 5,0%). Riziko výskytu těchto ložisek u žen stoupalo s frekvencí atak migrény, u mužů nikoliv. Především však byla nalezena signifikantně vyšší prevalence ložisek v mozečku u migreniků ve srovnání se zdravými dobrovolníky (5,4% na rozdíl od 0,7%). Riziko výskytu těchto změn stoupalo s frekvencí atak a bylo vyšší u nemocných s diagnózou migrény s aurou (Kruit et al. 2010). Mozečkové léze neměly žádný klinický korelát. Ischemický původ uvedených ložiskových změn je kontroverzní, neboť byla prezentována také regrese těchto ložisek v čase (Rozen et al. 2007). Etiologická souvislost s otevřeným foramen ovale, které se vyskytuje u migreniků častěji (Schwedt et al. 2008), se ve studii, která pomocí transkraniální dopplerovské techniky detekovala mikroemboly plynu z pravolevého zkratu při otevřeném foramen ovale, nepotvrdila (Adami et al. 2008).

2.2.4. Genetické faktory

Migréna je typické onemocnění s relativně častým výskytem v rodinách, což ukazuje na roli genetických faktorů v patogenezi migrény.

V posledních dvou desetiletích jsme svědky velkého rozvoje metod molekulární genetiky také u migrény (Eising et al. 2013). Byly nalezeny tři specifické mutace pro vzácnou formu migrény (familiární hemiplegickou migrénu, FHM):

- (1) na chromozomu 19 (19p13) resp. genu CACNL1A4, který kóduje alfa 1 podjednotku napětově řízených neuronálních Ca^{2+} kanálů (FHM I. typu, FHM I) (Ducros et al. 1999); (2) genu ATP1A2 na 1. chromozomu (1q23), kódující alfa 2 podjednotku Na^+/K^+ pumpy (FHM

II. typu, FHM II) (De Fusco et al. 2003); (3) genu SCN1A na chromozomu 2 (2q24), kódujícím neuronální napětově řízené Na⁺ kanály (FHM III. typu, FHM III) (Dichgans 2005). Předpokládá se, že ovlivnění iontových kanálů vede k ovlivnění presynaptické transmise neurotransmiterů (především glutamátu), což může mít význam při vzniku „CSD-like fenoménu“. Z důvodu alterace iontových kanálů se někdy migréna řadí mezi tzv. kanálopatie (Ptáček 1998).

Migréna se vyskytuje také v rámci jiných chorob s genetickým podkladem, např. u CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy), kde se jedná pravděpodobně také o důsledek genetického defektu na chromozómu 19 (Ophoff et al. 1996). Dále se ataky migrény mohou vyskytovat v rámci klinické jednotky MELAS (mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes), jejíž podstatou je mitochondriální dysfunkce (Ohno et al. 1997). Hypoteticky je v tomto případě dávána geneze „CSD-like fenoménu“ do souvislosti s mitochondriální dysfunkcí (Chabrian et al. 1995). Mutace v oblasti genu CACNL1A4 jsou také součástí spinocerebellární ataxie typu 2 (ataxie, mozečková atrofie, nystagmus, migrenózní obtíže) (Zhuchenko et al. 1997)

Z mnoha genetických studií u MA a MO je evidentní, že se v rámci genetického polymorfismu uplatňuje celá řada genetických defektů zasahujících do různých úrovní. Nicméně také u MA a MO byly nalezeny defekty na 19. chromozomu, konkrétně v genech CACNA1A nebo ATP1A2 (Sándor et al. 2002).

2.2.5. Humorální faktory

Přestože je výklad patofyziologie v kontextu tématu disertační práce zaměřen primárně na funkční neurogenní změny, nebyl by přehled patofyziologie migrény úplný bez zmínění alespoň hlavních endogenních substancí, mediátorů sterilního perivaskulárního zánětu nebo neuromediátorů v neurotransmisi bolesti u migrény.

V 70. letech 20. století E. Haningtonová zveřejnila hypotézu týkající se hlavní role poruchy funkce trombocytů v patofyziologii migrény (Hanington 1978; Hanington et al. 1981). Podle této teorie byla aura považována za projev vazokonstrikce v důsledku vlivu serotoninu, uvolněného při agregaci trombocytů v důsledku provokujících faktorů (např. v souvislosti se vzestupem katecholaminů v plazmě při stresu). Fáze bolesti hlavy, provázená vazodilatací při poklesu hladiny serotoninu, byla vysvětlována přestupem a vlivem uvolněného serotoninu do perivaskulárních tkání (sterilní perivaskulární zánět, senzibilizace

receptorů pro bolest). Destičková teorie vzešla z interpretace výsledků celé řady studií. Byla zjištěna zvýšená hladina hlavního metabolitu serotoninu kyseliny 5-hydroxyindolactové (5-HIAA) v moči u nemocných v průběhu ataky migrény (Sicuteri et al. 1961) resp. proměnlivé vylučování 5-HIAA u migreniků – stoupající před bolestí hlavy, klesající během bolesti hlavy (Hanington et al. 1981). V průběhu ataky migrény byla zjištěna zvýšená agregace trombocytů a pokles serotoninu a monoaminoxydázy (MAO) v trombocytech v séru (Hanington et al. 1981). Pokles 5-HT (5-hydroxytyrozinu, serotoninu) v trombocytech v průběhu ataky migrény byl považován za tak významný, že předpokládaný vzestup 5-HT v séru by mohl mít farmakologický efekt (Hanington et al. 1981). S ohledem na vazbu výskytu atak migrény na menstruační cyklus se jako zajímavé ukázaly nálezy kolísání aktivity MAO v trombocytech u žen – nejvyšší aktivita MAO byla v období ovulace s poklesem asi po týdně (Hanington 1978). Za hlavní faktory vyvolávající agregaci trombocytů považovala Haningtonová stravu s vysokým obsahem tyraminu (uvolňuje serotonin z trombocytů). V současné době je destičková teorie a role serotoninu součástí komplexního pojetí patofyziologie migrény.

Skupina 5-HT receptorů (receptory 5-HT₁₋₇ s až šesti podtypy v jednotlivých skupinách) je velmi heterogenní. Receptor 5HT_{1B} byl nalezen v cerebrálních artériích (odpovídá za vazokonstrikci). Receptor 5-HT_{1D} je lokalizován na trigeminových zakončeních trigeminovaskulárního komplexu (kontroluje uvolnění CGRP a substance P) (Bouchelet et al. 1996). Triptany (agonisté 5-HT_{1B/D} receptorů), které jsou indikovány v léčbě ataky migrény, působí vazokonstrikci dilatovaných artérií a blokují uvolňování mediátorů sterilního perivaskulárního zánětu. Byl prokázán současně efekt triptanů na receptory 5-HT_{1B/D} přímo v centrálním nervovém systému v místech modulace bolesti (nucleus cudalis nervi trigemini, zadní míšní rohy horních krčních segmentů, ventrolaterální periaquduktální šed', ventroposteromediální jádro thalamu) (Shields a Goadsby 2006). Některé triptany mají agonistický účinek na receptory 5-HT_{1F} (inhibují aktivaci fosforylace v trigeminálním jádře) (Goadsby et al. 2009).

CGRP je považován za klíčový neuropeptid v patofyziologii migrény. Uvolňuje se z trigeminálních perivaskulárních zakončení, má vazodilatační efekt a působí degranulaci mastocytů. Spolu v glutamátu se jako neurotransmiter účastní v transmissi bolesti v nucleus caudalis nervi trigemini a v zadních rožích horní krční míchy (Durham 2006). Podobná role je přisuzována PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide) (Schytz et al. 2010). Vedle CGRP se z perivaskulárních vazoaktivních zakončení uvolňuje substance

P a neurokinin A (Moskowitz a Macfarlan 1993).

Oxid dusnatý (NO) se uvolňuje z trigeminovaskulárních nervových zakončení do stěny cév a aktivací degranulace mastocytů vede k uvolňování serotoninu a histaminu. Současně má přímé vazodilatační účinky. NO se navíc podílí jako neurotransmitter na senzitivizaci ve spinálním jádře n. trigeminus (Olesen 2008).

Na neurotransmisi bolesti se vedle výše uvedených mediátorů podílí také orexinový systém (neuropeptid orexin A a B) a kanabinoidní systém (endogenní kanabinoidy), a to především v periaqueductální šedi, v nucleus caudatus n. trigemini a v zadních rožích horní kční míchy. Dalšími mediátory neurotransmise bolesti u migrény jsou dopamin a noradrenalin. Za patognomickou u migrény je možné považovat dysbalanci mezi neurotransmiterovými systémy descendentního modulačního systému pro bolest (D'Andrea a Leon 2010).

Je pravděpodobné, že existuje vztah mezi nedostatkem magnézia (ionizovaného Mg^{2+} v séru) a rozvojem „CSD-like fenoménu“. Magnézium představuje antagonistu NMDA receptorů (N-methyl-D-aspartát), které se podílejí na spouštění CSD uvolněním glutamátu a K^+ . Receptory NMDA hrají roli také v nociceptivní transmissi a nízká hladina Mg^{2+} má také vztah k většímu uvolňování serotoninu (Sun-Edelstein a Mauskop 2009).

2.2.6. Migréna a hormonální změny u žen

V dospělém věku je výskyt migrény v důsledku hormonálních změn asi 2–3krát vyšší u žen než u mužů. Ataky migrény se u žen často vyskytují s vazbou na menses – jako pravá menstruační migréna se nejčastěji označují ataky v období dvou dnů před menses až po poslední den menses, jiná vazba se označuje jako nepravá migréna (MacGregor 1996). Ataky migrény mohou být také vázány na ovulaci. Průběh migrény je u žen většinou mírnější v průběhu těhotenství a zhoršuje se v období laktace (Silberstein 2000).

V průběhu menstruačního cyklu dochází ke změnám hladin estrogenů a progesteronu, což má vliv na centrální nervový systém včetně vlivu na modulaci transmise bolesti. Dochází ke změnám v neurotransmiterových systémech. Estrogeny působí excitačně cestou aktivace glutamátového a serotoninergního systému, inhibicí noradrenergního systému. Progesteron působí inhibičně (především aktivací GABAergního systému) (Martin a Behdehani 2006).

Začátek menstruačního cyklu (asi do 11. dne), kdy je nízká hladina estrogenů i progesteronu, provází zvýšená aktivita sympatiku, nízká aktivita serotoninergních a GABAergních systémů. Uprostřed menstruačního cyklu (asi 11.–16. den) hladiny estrogenů

i progesteronu stoupají (převažují estrogény). Toto období je charakterizováno vysokou aktivitou glutamátového a serotoninergního systému, nízkou aktivitou sympatiku. Ve střední luteální fázi (asi 16.–25. den) převažuje aktivita progesteronu nad estrogení aktivitou. Výsledkem je vysoká aktivita sympatiku a GABAergní aktivita, nízká aktivita serotoninergního systému. Pozdní luteální fázi (asi 25.–28. den) provází pokles hladiny estrogenů i progesteronu, vysoká aktivita sympatiku, nízká aktivita serotoninergního a GABAergního systému (Martin a Behdehani 2006, Kotas 2001).

Pokles estrogenů během pozdní luteální fáze je považován za spouštěcí faktor atak migrény (Silberstein 2000). Stabilní hladina estrogenů, ať již vysoká (těhotenství) nebo nízká (menopauza) je provázena většinou zlepšením průběhu migrény (MacGregor 1996).

Vliv orálních kontraceptiv (monofázická nebo bifázická kombinovaná estrogen-progestinová kontraceptiva) je dle dostupných údajů nejednoznačný (referován zhoršený, zlepšený i stacionární průběh migrény), podobně jako vliv hormonální substituční léčby (estrogeny nebo kombinace estrogen – progestin) v menopauze (Silberstein 2000).

2.2.7. Koncept migrény jako centrální poruchy zpracování senzitivních a senzorických informací

Klinické projevy hypersenzitivity na různé senzitivní a senzorické podněty jsou nejvíce vyjádřeny v průběhu ataky migrény, nicméně v mírnější podobě perzistují i v období mezi atakami. Z klinické praxe jsou všeobecně známé: hypersenzitivita na světlo (fotofobie), zvuky (fonofobie), pachy (osmofobie) a na taktilní podněty (allodynie). Expozice určitému podnětu nevede u migreniků pouze k hypersenzitivitě na daný podnět, ale také k hypersenzitivitě na jiné stimuly (např. expozice světla vede k hypersenzitivitě na dotyk na kůži) a může zhoršovat intenzitu bolesti hlavy v průběhu ataky migrény.

Již na základě klinického obrazu migrény lze tedy usuzovat na abnormní zpracování různých senzitivních a senzorických podnětů na úrovni centrálního nervového systému a na vztah k aktivaci trigeminovaskulárního systému.

V průběhu ataky migrény byl konstatován nižší práh pro bolest na termické a mechanické kožní stimuly ve srovnání s interiktální periodou (Burnstein et al. 2000). Kožní hypersenzitivita se netýká výhradně inervační oblasti n. trigeminus v obličeji a na hlavě, ale také extratrigeminální inervace (např. na horních a dolních končetinách). V průběhu ataky migrény je uváděna kožní allodynie u 2/3 až 3/4 migreniků (Lipton et al. 2008). Migrenici, u kterých nacházíme allodynii („allodynic migraineurs“), vnímají nebolestivé podněty jako

bolestivé (mohou např. cítit bolest při lehkém dotyku na kůži, vnímají nepříjemně límce u košile, holení obličej, nošení náušnic, čištění zubů atd.). Symptomy extracefalické allodynie (typicky na horních končetinách) se vyskytují v 26,5 % migreniků s allodynii (Mathew et al. 2004). Interiktální kožní práh pro bolest je nižší u nemocných s epizodickou i chronickou migrénou ve srovnání se zdravými jedinci (Schwedt et al. 2011). Migrenici v interiktálním období vykazují hypersenzitivitu na tepelné/chladové podněty, přestože nemají kožní allodynii („non-allodynic migraineurs“) (Schwedt et al. 2011). Allodynie u migrény pravděpodobně souvisí s poruchou funkce descendentního systému modulujícího percepci bolesti v mozgovém kmeni. To podporují nálezy snížené aktivace nucleus cuneiformis u migreniků v průběhu reakce na bolest. Recentně byla u migreniků s allodynii zjištěna atypická funkční konektivita v periakvedukální šedi a v nucleus cuneiformis ve srovnání s migreniky bez allodynie (Schwedt et al. 2014).

Většina migreniků uvádí zvýšenou senzitivitu na světlo (fotofobii) a další zrakové podněty v průběhu ataky migrény. Výskyt fotofobie u migreniků kolísá od 50 do 90 % (Russell et al. 1996; Wober-Bingol et al. 2004). Migrenici udávají zvýšenou senzitivitu na běžné světelné podněty. Pacienti s epizodickou migrénou ještě 72 hodin po atace mají signifikantně nižší práh pro zrakový dyskomfort ve srovnání se zdravými dobrovolníky (Main et al. 1997). Zobrazovací studie prokázaly strukturální změny v oblastech odpovědných za zpracování pohybu (např. kortikální ztlustění a nižší frakční anizotropie) a výraznější aktivaci zrakového kortexu včetně na pohyb senzitivních temporálních kortikálních oblastí (Antal et al. 2010; Granziera et al. 2006).

Fonofobie v průběhu ataky migrény je referována přibližně u 52–82 % pacientů (Russell et al. 1996; Wober-Bingol et al. 2004) a může rovněž být příčinou dyskomfortu a/nebo zvyšovat intenzitu bolesti. Přibližně tři čtvrtiny migreniků referují zvýšenou senzitivitu na zvukové stimuly interiktálně. Migrenici jsou v iktálním období více senzitivní na sluchové podněty ve srovnání s interiktální periodou (Ahkenazi et al. 2009).

Prevalence osmofobie v průběhu migrény je uváděna kolem 30–40 % (De Carlo et al. 2010). Pacienti většinou uvádějí osmofobii v souvislost s vůní (parfémy a deodoranty), jídlem (káva, smažené potraviny, cibule) a cigaretovým kouřem (De Carlo et al. 2010). Hypersenzitivita na čichové podněty je přítomna přibližně u 35 % migreniků v interiktálním období a asi polovina migreniků udává přítomnost čichových podnětů jako triggerů migrenózní ataky (Demarquay et al. 2006). Studie s PET u migreniků v interiktálním období ukázala odlišnou odpověď na čichové podněty ve srovnání se zdravými kontrolami – vyšší

aktivitu v levém temporálním poli a nižší frontálně, temporoparietálně, v zadním cingulu a v locus coeruleus (Demarquay et al. 2008).

Experimentálně vyvolaná bolest v inervační oblasti n. trigeminus vede u migreniků ke snížení prahu pro zrakový dyskomfort a k větší aktivaci zrakového kortexu v rámci odpovědi na světlo. Migrenici v interiktální fázi mají nižší práh pro zrakový dyskomfort ve srovnání se zdravými kontrolami. Trigeminalní bolestivý podnět (např. aplikace kostky ledu doprostřed čela) vedl ke snížení prahu pro vizuální dyskomfort u migreniků, ačkoliv aplikace stejné noxy u zdravých jedinců neměla na práh pro vizuální zrakový dyskomfort žádný vliv (Drummond 1997). PET u migreniků v interiktální fázi v průběhu odpovědi zrakového kortexu na světlo bez současné aplikace bolestivého podnětu ukázala větší aktivaci zrakového kortexu než v případě konkomitantní bolesti v inervační oblasti n. trigeminus (Boulloche et al. 2010).

Expozice migreniků čichovým podnětům (např. vůně růže) v průběhu ataky migrény vedla ve srovnání s kontrolami k výraznější aktivaci některých oblastí mozku (amygdala, inzula, temporální lalok, horní temporální gyrus, rostrální pons a mozeček) (Stankewitz a May 2011). Tyto nálezy současně ukázaly, že čichové podněty mohou aktivovat i oblasti mozku, které jsou odpovědné za zpracování jiných sensorických či senzitivních vjemů. Funkční zobrazovací studie ukázaly aberantní aktivaci a spojení multisensorických konvergujících zón u migreniků (Demarquay et al. 2008).

Asi 40 % migreniků popisuje provokaci atak migrény zrakovými stimuly, 50–75 % hlukem a 50 % čichovými podněty. Expozice pachům v průběhu migrény vedla k aktivaci rostrálního pontu, tedy oblasti, která hraje také roli ve vzniku bolesti hlavy u migrény („generátor migrény“) (Stankewitz a May 2011).

Mozek zpracovává vstupní podněty různých kvalit společně, ve smyslu sjednocené percepce zevního prostředí a koriguje tuto percepci v kontextu předchozí zkušenosti. Dochází k integraci zpracování jednotlivých sensorických/senzitivních vstupů. Při působení více podnětů dochází k větší aktivaci mozku než by odpovídalo součtu aktivací při hodnocení jen izolovaných stimulů (Meredith a Stein 1983). Multisenzorické konvergentní zóny existují v colliculus superior, bazálních gangliích, v premotorickém kortexu, parietálním kortexu, prefrontálním kortexu a v sulcus temporalis posterior (Stein a Stanford 2008). V kontextu výše uvedených nálezů týkajících se migrény tedy můžeme hovořit o abnormní multisenzorické integraci u migrény (Schwedt 2013).

2.3. Kortikální excitabilita u migrény

Snaha o stanovení kortikální excitability pomocí neurofyzilogických technik u migrény vedla ke kontroverzním výsledkům, vyvolávajícím četné debaty. Hlavním nástrojem na tomto poli se stala transkraniální magnetická stimulace (TMS) zrakového a motorického kortexu. TMS s využitím jednoho pulzu (single-pulse TMS, sTMS) pomocí cívky generuje jednorázově magnetické pole, které prochází kalvou a aktivuje pod ní ležící oblast kortexu. Stimulace zrakové kůry vyvolá u vyšetřovaného subjektu vjem záblesku (fosfén, magnetofosfén). Stimulace motorické kůry vyvolá záškuby svalů v odpovídající části těla, které je možné snímat pomocí EMG elektrod a hodnotit latence a amplitudy motorické odpovědi (MEP). Amplituda MEP je obvykle hodnocena jako poměr maximální amplitudy MEP/maximální amplituda motorické odpovědi při elektrické stimulaci periferního nervu při snímání stejnou elektrodou nad svalem. Metoda repetitivní TMS (rTMS) je blíže zmiňována v oddílu 2.8.3. jako postup k modulaci habituace VEP.

Hlavním cílem výzkumných projektů s TMS u migrény se stal zrakový kortex. Výsledky získané pomocí hodnocení fosfénů indukovaných okcipitální sTMS nebyly konzistentní. Byla konstatována zvýšená prevalence magnetofosfénů u pacientů s migrénou s aurou v interiktálním období (Aurora et al. 1998; Brighina et al. 2002) a nižší prahová hodnota pro magnetofosfény (udávaná v procentech výkonu TMS stimulatoru) u pacientů s migrénou s aurou než u kontrol (Aurora et al. 1998, 1999, 2003; Mulleners et al. 2001b; Young et al. 2004; Gunaydin et al. 2006). Nižší práh pro fosfény byl také nalezen při vyšetření extrastriální oblasti V5 (odpovídající za zpracování pohybového podnětu) u migreniků ve srovnání s kontrolami (Battelli et al. 2002). Hodnota prahu pro magnetofosfény nepřímo korelovala s délkou trvání migrény (Khedr et al. 2006). Tyto nálezy korespondovaly s teorií kortikální hyperexcitability u migrény. Profylaktická léčba valproátem zvyšovala práh pro fosfény u migreniků s aurou, ale ne u migrény bez aury (Mulleners et al. 2002). Kortikální hyperexcitabilita byla vysvětlována redukcí inhibičních okruhů okcipitálního kortexu. Práh pro magnetofosfény se totiž paradoxně zvyšoval po repetitivní 1Hz (inhibiční) TMS (Brighina et al. 2002). Schopnost sTMS okcipitálního kortexu potlačit vizuální percepci byla u pacientů s MA snížena (Mulleners et al. 2001a).

Naproti tomu u jiných studií (Áfra et al., 1998b; Bohotin et al. 2003; Brighina et al. 2002) byla konstatována nižší prevalence fosfénů u pacientů s migrénou s aurou než u kontrol nebo vyšší práh pro magnetofosfény – to ukazovalo naopak na kortikální hypoexcitabilitu. Jiné práce nenalezly signifikantní rozdíly v prahu pro fosfény mezi migreniky a zdravými

dobrovolníky (např. Antal et al. 2006).

Vedle zrakového kortexu se stal předmětem zkoumání u migrény také motorický kortex. Výsledky rovněž obsahovaly diskrepance. Studie s TMS motorického kortexu byly dokonce provedeny dříve než v případě zrakového kortexu. Byl zjištěn vyšší práh pro vyvolání MEP u pacientů s migrénou s aurou (interiktálně) ve srovnání se zdravými jedinci (Maertens de Noordhout et al. 1992). V kontrastu s těmito nálezy byly nalezeny zvýšené amplitudy MEP a snížený motorický práh u pacientů s epizodickou migrénou (Van der Kamp et al 1996; Khedr et al 2006). V jiné práci (Áfra et al 1998b) byl u epizodické migrény zjištěn vyšší práh pro MEP ve srovnání s kontrolami, amplituda MEP byla ale normální.

rTMS o frekvenci 5 Hz (excitační) s intenzitou 130 % motorického prahu vedla k signifikantnímu snížení amplitudy MEP odpovědi u pacientů s migrénou s aurou v kontrastu s reakcí zdravých dobrovolníků, u kterých došlo ke zvýšení amplitudy MEP (Brighina et al 2011). Paradoxní charakter odpovědi na rTMS u migreniků byl vysvětlován alterací mechanismů neuroplasticity na synaptické úrovni (převaha aktivace inhibičních okruhů), které jsou odpovědné za zpracování opakovaných stimulů.

2.4. Habituace

Habituace je definována jako snížení reakce na opakovaný podnět, která není způsobena adaptací (senzitivní/senzorickou adaptací, adaptací na úrovni receptorů) nebo únavou (alterací funkce na úrovni efektoru) (Thomson a Spencer 1966; Rankin et al. 2009; Thompson 2009). V biologických experimentech bývá někdy reakce na aplikaci nového podnětu označována jako orientační reakce (zvýšení pozornosti), habituace jako oslabení až vymizení orientační reakce (Sokolov 1960). Habituace je předmětem zkoumání v etologii (chování živočichů) i v psychologii (chování člověka) a je často nahlížena v kontextu neasociativního učení.

Na základě četných experimentů bylo definováno 9 resp. 10 základních charakteristik habituace (Thomson a Spencer, 1966; Rankin et al 2009):

(1) Habituace může být patrna v různých parametrech odpovědi (frekvence, velikost), může být exponenciální nebo lineární. V začátku repetitivní stimulace bývá prokazatelné zvýšení odpovědi (senzitivizace), teprve potom následuje pokles odpovědi (habituace). Jedná se o dva protichůdně působící procesy – duální teorie („dual-process theory“) (Growes a Thompson 1970).

(2) Přerušeni podnětu vede k vymizení habituace („spontánní zotavení“).

- (3) Po opakovaném přerušení stimulace a „spontánním zotavení“ habituace je následná habituace vždy výraznější („potenciace habituace“).
- (4) Vyšší frekvence stimulace vyvolá rychlejší a výraznější habituaci (případně „spontánní zotavení“) při přerušení stimulace.
- (5) Menší intenzita stimulu vyvolá rychlejší a výraznější habituaci. Velmi intenzivní stimuly nemusí vést k habituaci.
- (6) Při repetitivní stimulaci se efekt habituace může kumulovat (může nebo nemusí být dosaženo nulové velikosti odpovědi).
- (7) Habituace je specifická pro daný stimulus. Zařazení stimulu jiné modality habituaci ruší. Tento princip je podstatný pro odlišení habituace od únavy a senzitivní/senzorické adaptace.
- (8) Zařazení intenzivnějšího stimulu vede k úpravě habituace (dishabituace).
- (9) Opakování dishabitučních podnětů vede ke snížení dishabituace („habituace dishabituace“).
- (10) Některé protokoly stimulace mohou vést k habituaci trvající až několik týdnů (dlouhodobá habituace, „long-term habituation“).

Neurofyziologická podstata habituace byla objasněna v experimentech s mořským měkkýšem *Aplysia californica* (Kandel 1975; Pinsker et al. 1970), jehož nervová soustava svým rozsahem představuje ideální model pro ozřejmění neuronálních mechanismů ve vztahu k chování a možnost sledovat elektrickou aktivitu v jednotlivých částech reflexních oblouků pomocí elektrod. Po opakovaném mechanickém (nebolestivém) dráždění sifonu měkkýše docházelo v rámci obranného reflexu ke stahování žáber („gill withdrawal reflex“), které při opakovaném dráždění sláblo až zcela vymizelo – a bylo obnoveno po aplikaci bolestivého podnětu v ocasní části měkkýše (dishabituace). S habituací byl asociován pokles amplitudy excitačního postsynaptického potenciálu a v důsledku toho nižší frekvence akčních potenciálů postsynaptických neuronů. Za tyto změny je odpovědné prodloužení inaktivace napěťově řízených Ca^{2+} kanálů v presynaptické části aferentních neuronů a menší influx Ca^{2+} do presynaptických neuronů se sníženým uvolňováním synaptických vezikul s mediátory (Kandel 1975; Pinsker et al 1970).

Při dishabituaci došlo k obnově aktivity na synaptické úrovni cestou aktivace facilitačních okruhů z ocasní části živočicha (mechanismus presynaptické facilitace) a byly objasněny biochemické mechanismy tohoto procesu (Farel et al. 1973; Glanzman a Thompson, 1979). Excitace facilitačních interneuronů vede k uvolnění serotoninu a k jeho navázání na receptor s aktivací membránové adenylátcyklázy pomocí G proteinu s tvorbou

cAMP z ATP. To vede k aktivaci cytoplazmatické proteinkinázy s fosforylací proteinu K^+ kanálů se změnou jejich konfigurace v membráně presynaptických neuronů. Snížená vodivost K^+ kanálů vede k poklesu repolarizujícího proudu K^+ s prodloužením trvání akčního potenciálu na presynaptických neuronech, což vede k prolongaci depolarizace a k otevření napětově řízených Ca^{2+} kanálů. Zvýšení influxu Ca^{2+} do presynaptických neuronů je spojeno se zvýšenou tvorbou vezikul s mediátorem a se zvýšeným vylučováním mediátoru do synaptické štěrbiny. Tím dochází ke zvýšení frekvence pálení akčních potenciálů postsynaptickými neurony a ke zvýšení odpovědi (dishabituace).

Habituaci a dishabituaci lze považovat za jednoduché projevy neuroplasticity, kdy ovlivněním funkce Ca^{2+} kanálů presynaptických elementů je možné modulovat (snížovat nebo zvyšovat) velikost odpovědi na repetitivní podněty. Popsaný proces odpovídá za tzv. krátkodobou habituaci („short term habituation“), dlouhodobá habituace je vysvětlována zásahem do syntézy proteinů (Králíček 2011).

Redukci behaviorální odpovědi na opakovaný podnět (odpovídá termínu habituace z původní definice) provází snížení vlastní neurální aktivity. Evokované kortikální odpovědi jsou spíše korelátem redukce neurální aktivity než velikosti behaviorální odpovědi. V literatuře je používána pro redukci neurální aktivity různá terminologie – adaptace (Grill-Spector a Malach 2001), mnemonické filtrování (Miller et al. 1993), dekrementální odpověď (Brown et al. 1998) nebo repetitivní suprese („repetition suppression“) (Grill-Spector et al. 2006). Pro nejnovější koncept repetitivní suprese byly navrženy tři teoretické modely zpracování opakovaných podnětů v neurálních sítích (Grill-Spector et al. 2006):

- (1) Nastane pokles neurální aktivity v celé populaci neuronů (únava, „fatigue“).
- (2) Reaguje menší počet neuronů z důvodu efektivnější prezentace podnětu (vyladění, „sharpening“),
- (3) Dojde k zefektivnění zpracování v celé populaci neuronů (facilitace).

Mechanismy redukce neurální aktivity na repetitivní podnět však zůstávají v mnohém nepochopeny.

V elektrofyziologických studiích u migrény se dekrementální efekt repetitivní stimulace na velikost odpovědi (amplitudu) nazývá výhradně habituací (Copolla et al. 2009). Z tohoto důvodu bude v dalším textu zachován termín habituace, i když není odlišen podíl jiných faktorů (únava, senzitivní/senzorická adaptace) (Bednář et al. 2014). V experimentální části disertační práce je ale preferován termín dekrement amplitudy a deficit dekrementu amplitudy evokované odpovědi.

Důvodem, proč se elektrofyziologické studie nevěnují opačnému procesu (senzitivizace – zvýšení velikosti odpovědi po opakované stimulaci), je pravděpodobně fakt, že senzitivizaci je nutné sledovat ve velmi krátkém úseku po začátku stimulace (několik stimulů), což z technického hlediska při snímání evokovaných potenciálů není možné.

2.5. Mechanismy zpracování zrakového podnětu

Současné představy o funkci zrakového systému u člověka (Prasad a Galetta 2011; Tobimatsu a Celesia 2006) se zakládají na výsledcích experimentů u primátů (např. Hendry a Yoshioka 1994; Leventhal et al. 1981; Cynader a Berman 1972; Knierim a van Essen 1992) nebo koček (Van Horn et al. 2000). Přibližně 55% mozkové kůry primátů je specializováno na zpracování zrakových podnětů (ve srovnání s 3% u zpracování sluchových podnětů a s 11% pro zpracování somatosenzitivních podnětů) (Felleman a Van Essen 1991). V průběhu několika posledních desetiletí došlo k významnému pokroku v poznání mechanismů, které se podílejí na zpracování zrakových podnětů. Ke zpracování zrakového podnětu dochází na úrovni retiny, thalamu (corpus geniculatum laterale) a v oblasti zrakového kortexu. Celý proces je komplexní včetně zpětnovazebných okruhů, především mezi úrovní thalamu a kortexu (Tobimatsu a Celesia 2006). Zrakové evokované potenciály sice představují koreláty aktivity zrakového kortexu, nicméně ta je ovlivněna zpracováním (kódováním) zrakového podnětu již od úrovně sítnice a podkorových struktur.

Zpracování zrakového podnětu na úrovni retiny

Světelné paprsky dopadají po průchodu optickými médii oka na retinu tak, že „obraz“ je obrácený. K prvnímu zpracování zrakového podnětu dochází na úrovni retiny („neuroretiny“) (Fishman 1973). Fotoreceptory (čípky, tyčinky) převádějí elektromagnetické záření na sled akčních potenciálů.

Rozlišují se 4 typy fotoreceptorů – 3 typy čípků a tyčinky. Ve většině situací je vidění zprostředkováno čípkami. Každý typ čípku je senzitivní na specifické vlnové délky světla – kratší (modré světlo), středně dlouhé (zelené světlo) a dlouhé (červené světlo). Tyčinky jsou senzitivní i při nízké intenzitě světla, což je nezbytné pro noční vidění (skotopické vidění). Funkční specializace čípků a tyčinek závisí na struktuře fotopigmentů, které jsou aktivovány při různých vlnových délkách světla. Distribuce tyčinek a čípků retiny reflektuje specializované funkce foveální části a periferie retiny (Osterberg 1935). Makula je

lokalizována temporálně od optického nervu a má přibližně průměr 5,5 mm. Uvnitř makuly je fovea (průměr asi 1,5 mm) a foveola (0,35 mm). Fovea obsahuje přibližně 200 000 čípků/mm² (asi 15x více než periferie retiny), což je strukturálním determinantem zrakové ostrosti (Hirsch a Curcio 1989). Směrem k periférii sítnice čípků progresivně ubývá. Tyčinky prakticky chybí v oblasti fovey, naopak dominují v periférii.

Již na úrovni retiny dochází ke zpracování zrakového podnětu v neuronálních okruzích: fotoreceptory – bipolární buňky – (amakrinní buňky) – gangliové buňky. Horizontální a amakrinní buňky obstarávají laterální spojení. Horizontální buňky působí inhibičně (laterální inhibice), což má význam pro zvýšení kontrastu na úrovni retiny. Amakrinní buňky jsou citlivé na pohyb světla. V oblasti fovey (z důvodu zachování vysoké zrakové ostrosti) každá bipolární buňka obdrží signál z jednoho fotoreceptoru, zatímco v periférii sítnice konvergují k jedné bipolární buňce signály z mnoha fotoreceptorů. Bipolární buňky předávají signály gangliovým buňkám přímo cestou excitačních synapsí (mediátorem je glutamát) nebo nepřímo cestou inhibičních GABAergních spojení (Flores-Herr et al. 2001).

Gangliové buňky retiny se rozdělují do dvou tříd. Gangliové buňky „on“ („on-center“, zapnuto) zvyšují frekvenci pálení impulzů při osvitu centra receptivního pole a ustávají v aktivitě při osvitu periferie svého receptivního pole. Naopak gangliové buňky „off“ („off-center“, vypnuto) reagují zvýšením impulzů na osvit periferie sítnice a útlumem pálení při osvitu centra (Kuffler 1953). Receptivní pole jednotlivých gangliových buněk se překrývají. Již na úrovni retiny tedy dochází k poměrně složitému vstupnímu kódování zrakového podnětu. Význam popsaného mechanismu lze spatřovat v případě podnětu, při kterém dochází k lokálním změnám intenzity světla (struktura). Na těchto rozhraních dochází k rozdílným aktivacím v různých receptorových polích příslušných gangliových buněk.

Na základě anatomických i funkčních rozdílů se rozlišují gangliové buňky tří typů a jsou zároveň začátky paralelních částí zrakové dráhy: gangliové buňky typu P (parvocelulární) (tvoří asi 80%), typu M (magnocelulární) (asi 10%) a typu K (koniocelulární) (asi 10%) (Hendry a Yoshioka 1994).

Gangliové buňky typu P přijímají signály převážně z čípků a vykazují selektivitu k určitému spektru vlnových délek světla. Strukturální uspořádání gangliových buněk typu P respektuje velmi malé receptivní pole s ohledem na distribuci čípků. Gangliové buňky typu P jsou specializovány na detekci struktury a barevné vidění (Livingstone a Hubel 1988). Gangliové buňky typu M přijímají impulzy z většího množství bipolárních buněk, které

přenášejí signály z většího počtu tyčinek. Jejich přítomnost je vyšší v periferních částech retiny, zcela chybí v oblasti žluté skvrny.

Axony gangliových buněk typu P a M vytvářejí dvě hlavní části zrakové dráhy, směřující paralelně do corpus geniculatum laterale – parvocelulární a magnocelulární dráhu resp. parvocelulární a magnocelulární systém. Gangliové buňky typu K mají rovněž specifickou projekci do corpus geniculatum laterale (a dále do primární zrakové kůry). Pravděpodobně hrají roli v určitých aspektech barevného vidění (Hendry a Yoshioka 1994). Existují i další kategorie gangliových buněk s rozdílnou funkcí. Některé odpovídají přímo na osvit, účastní se fotoreakce zornic (hrají roli v patofyziologii fotofobie) a na cirkadiálních rytmech cestou spoju do suprachiasmatického jádra (Hattar et al. 2002).

Zpracování zrakového podnětu subkortikálními strukturami

Každý optický nerv obsahuje asi 1 200 000 axonů z retinálních gangliových buněk (Bruesch a Arey 1942). Intraokulární segment optického nervu (optický disk) je lokalizován typicky 3–4 mm nazálně od fovey a má tloušťku asi 1 mm. V této oblasti retiny nejsou fotoreceptory (slepá skvrna). Axony gangliových buněk vedou impulzy cestou optického nervu přes chiasma opticum a tractus opticus (levý tractus opticus vede vlákna z levé poloviny sítnice každého oka, tj. z pravé poloviny zorného pole každého oka; levý tractus opticus z pravé poloviny sítnice každého oka, tj. z levé poloviny zorného pole každého oka) do corpus geniculatum laterale thalamu, kde probíhá další zpracování zrakové informace.

Většina vláken tractus opticus končí na synapsích ipsilaterálního corpus geniculatum laterale (CGL). Počet neuronů CGL se blíží poměru 1:1 ve srovnání s počtem gangliových buněk (Spear et al. 1996). CGL má 6 vrstev neuronů, které vykazují specifickou retinotopickou organizaci (Kupfer 1962). 1. a 2. vrstva se označuje jako magnocelulární (končí zde axony gangliových buněk typu M), 3.–6. vrstva jako parvocelulární (končí zde gangliové buňky typu P) (Leventhal et al. 1981). Axony gangliových buněk koniocelulárního systému jsou rozptýleny ve všech vrstvách CGL. CGL představuje rozhodující „přepojovací stanici“ při přenosu z retiny do zrakového kortexu a uplatňují se zde mnohé modulační vlivy. Aferentace z retiny představuje pouze 5–10 % synapsí CGL (Van Horn et al. 2000). Modulační impulzy do CGL přicházejí z retikulární formace mozku kmene a zpětnovazebně ze zrakového kortexu. V CGL dochází ke zpětnovazebnému zpracování zrakových podnětů a k filtrování zrakových informací.

Pulvinar představuje přepojovací systém, jehož vstupy jsou descendентní kortikální projekce ze zrakového kortexu. Má široké spojení s většinou kortikálních oblastí a je součástí transthalamických kortikokortikálních drah, které moduluji zpracování zrakové informace ve vztahu k selektivní zrakové pozornosti a k vizuálnímu učení (Rafal a Posner 1987). Spoje do colliculi superiores a area pretectalis hrají roli v reflexní okulomotorice a automatických pohybových reakcích na zrakové stimuly (Cynader a Berman 1972).

Zpracování zrakového podnětu ve zrakovém kortexu

Primární zrakový kortex obsahuje 300–400x vyšší počet neuronů (přibližně 350 miliónů) ve srovnání s počtem neuronů v CGL nebo počtem gangliových buněk retiny, což představuje mohutnou divergenci signálů (Tolhurst a Ling 1988). Tradičně se rozlišuje primární zrakový kortex (V1, area striata, area 18 dle Brodmana) a sekundární zrakové oblasti: V2 (area 18 dle Brodmana), V3, V3d – dorzálně od V3, V3v – ventrálně od V3, V4 (dorzolaterální), V5 (mediotemporální), V6 (dorzomediální). Makulární reprezentace odpovídá ve zrakovém kortexu výrazně zvětšené retinotopické mapě – spojení z 1 mm² retiny (reprezentuje centrálních 10°, tj. 2 % celkového zrakového pole) odpovídají 60% striatálního kortexu (Horton a Hoyt 1991).

Ve 4. vrstvě V1 je přítomno rozdělení dvou anatomicky a funkčně oddělených aferentací z CGL. Neurony z magnocelulárních vrstev CGL končí na synapsích kortikální vrstvy 4Ca, zatímco neurony z parvocelulárních vrstev končí ve vrstvě 4Cβ. Oba tyto systémy mají zpětnovazebná kolaterální spojení do thalamu. Monokulární vstupy do primárního zrakového kortexu jsou organizovány ve vertikálních sloupcích (sloupce „okulární dominance“), což má význam pro zpracování zrakového podnětu při binokulárním vidění, při „propočtu“ stereoskopické hloubky zrakového podnětu (prostorové vidění) (Backus et al. 2001). Neurony oblasti V1 jsou specifické pro vnímání struktury (kontur, rozhraní) a podílejí se na iniciálním zpracování barev (barevné kompozice), jasu, ale také směru pohybu (Tootell et al. 1988). Funkce oblasti V2 a V3 je obdobná, ale komplexnější.

Tradičně se vymezují dva hlavní proudy postupu zrakových informací z oblasti primárního zrakového kortexu do oblasti sekundárního zrakového kortexu: ventrální a dorzální proud (oba proudy však nejsou zcela oddělené, vyměňují si spoje v celém průběhu) (Ungerleider a Mishkin 1982).

Ventrální proud (je pokračováním především parvocelulárního systému) se účastní při zpracování zrakové informace při rozpoznávání objektů (otázka co?, „what” pathway).

Dorzální proud je odpovědný za zpracování prostorových vztahů mezi objekty (otázka kde?, „where” pathway) (Goodale et al. 1991). Ventrální proud začíná ve 4C β kortikální oblasti V1, vysílá projekce do V2, kde probíhá především zpracování barev, a do oblasti V4, jejíž funkce souvisí se zaměřením pozornosti (Zeki 1980).

Dorzální proud, který je pokračováním magnocelulárního systému, začíná ve vrstvě 4C α kortikální arey V1, která obsahuje neurony senzitivní na pohyb. Odkud vycházejí projekce do oblasti V2 a V3 a do V5 na mediálním horním temporálním laloku, kde probíhá komplexnější analýza pohybu (Tootell et al. 1995). Zpracování v dorzálním proudu je rychlejší než ve ventrálním proudu v souvislosti s myelinizací (Schmolesky et al. 1998).

Zpracování informací v centrálním nervovém systému probíhá nejen předáváním informací do vyšších center, ale také zpětnovazebnými mechanismy. Přesná percepční interpretace zrakové scény spočívá v kontextovém zpracování jednotlivých částí vizuální scény (Knierim a van Essen 1992). V tomto „vyšším“ kortikálním zpracování zrakové informace ztrácejí své retinotopické uspořádání.

Metody funkčního zobrazování přinesly nové informace o specializaci kortikálních oblastí při zpracování zrakových podnětů. Pro vizuální srovnávání objektů se ukázal být specifický ventrální okcipitotemporální kortex (Grill-Spector et al. 2001). Aktivace laterálních okcipitálních oblastí provázela poznávání obličejů (Kanwisher et al. 1997) a parahippokampální oblasti se ukázaly být specifické pro vizuální zpracování komplexních scén (Epstein a Kanwisher 1998). Z ventrálního i dorzálního proudu odstupují spoje do parahippokampálních oblastí (tvorba vzpomínek na zrakové vjemy), do prefrontálního kortexu (zraková pracovní paměť) a do amygdaly (emoční zabarvení zrakových podnětů) (Reynolds et al. 2000).

2.6. Elektrofyziologické koreláty migrény

2.6.1. Zrakové evokované potenciály u migrény

„Globální“ zrakové evokované potenciály

Termínem „globální“ VEP je myšlena standardní metodika VEP, kdy je při zrakové stimulaci zprůměrněn určitý počet odpovědí a výsledkem je jediný záznam. První studie s VEP u migrény využívaly stimulaci záblesky („flash VEP“) a konstatovaly vyšší amplitudy VEP ve srovnání se zdravými kontrolami (Lehtonen 1974; Connolly et al. 1982; Brinciotti et al. 1986), ale ne vždy (Richey et al. 1966).

V následujícím období byly u migreniků prováděny především PR-VEP. Hlavním záměrem studií s hodnocením amplitudy VEP byla snaha odvodit z výsledků rozdílnou excitabilitu zrakového kortexu migreniků ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Nicméně značně rozporuplné výsledky žádnou jednoznačnou interpretaci neumožnily. V některých studiích byly amplitudy PR-VEP v interiktálním období u migrény normální (Brinciotti et al. 1986; Lai et al. 1989; Drake et al. 1990; Schoenen et al. 1995; Rossi et al. 1996; Sener et al. 1997; Áfra et al. 1998a, 2000b; Wang et al. 1999a; Sand and Vingen 2000), zvýšené (Kennard et al. 1978; Mariani et al. 1988; Aloisi et al. 1997; Lahat et al. 1997, 1999; Shibata et al. 1997a, 1997b; Khalil et al. 2000) nebo snižené (Polich et al. 1986; Tagliati et al. 1995). V jedné studii amplituda PR-VEP negativně korelovala s dobou trvání migrény (Khalil et al. 2000), ale v jiné nikoli (Yucesan et al. 2000).

Závěry z hodnocení latencí PR-VEP byly rovněž nekonzistentní. V některých studiích byly latence PR-VEP migreniků prodloužené (Kennard et al. 1978; Raudino 1988; Diener et al., 1989; Mariani et al. 1990; Sener et al. 1997; Yilmaz et al. 2001; Kochar et al. 2002), v jiných ve srovnání se zdravými jedinci zkrácené (Tsounis et al. 1993; Aloisi et al. 1997).

Oelkers et al. našli prodlouženou latenci odpovědi N2 (odpovídá N145) pouze při použití vysoké prostorové frekvence stimulace a navrhl, že by to mohlo být v důsledku predilekčního postižení magnocelulárního systému u migrény (Oelkers et al. 1999).

Celkově výsledky studií s PR-VEP nevykazovaly rozdíly v případě diagnózy migrény s aurou a migrény bez aury (Brinciotti et al. 1986; Raudino 1988; Diener et al. 1989; Lai et al. 1989; Rossi et al. 1996; Aloisi et al. 1997; Sener et al. 1997; Khalil et al. 2000; Sand a Vingen 2000).

Heterogenita těchto výsledků byla vysvětlována rozdílnou metodikou,

v problematickém časování vyšetření (většinou nebyla definována a ověřována fáze migrenózního cyklu, ve které byli migrenici vyšetřeni), a také v problematické diagnóze migrény (především u studií před zavedením diagnostických kritérií pro migrénu v r. 1988 (Headache Classification of the International Headache Society 1988).

Vyšetřování PR-VEP v tomto klasickém schématu („globální“ VEP) se ukázalo pro definování elektrofyziologického korelátu specifického pro migrénu nepřínosné.

Postupy zaměřené na stanovení habituace

Přelomovou pro další vývoj metodiky studií VEP u migrény se ukázala být práce autorů Schoenena et al. z roku 1995. Autoři sledovali vývoj velikosti kortikální odpovědi na zrakovou stimulaci v rámci PR-VEP (velikost čtverců 8', kontrast 80 %, frekvence 3,1 Hz) pomocí hodnocení amplitudy 50 zprůměrněných odpovědí v 5 blocích po sobě. Pokles amplitudy čtvrtého bloku vůči prvnímu byl u zdravých dobrovolníků 26 % (a byl označen jako habituace), u migreniků (v interiktální fázi) byla zjištěna potenciace (až 39% inkrement) (Schoenen et al. 1995). Řada dalších později provedených prací konstatovala také nedostatečný dekrement velikosti amplitudy při protrahované stimulaci (Áfra et al. 1998; Áfra et al. 2000a; Wang et al. 1999a; Judit et al. 2000; Ozkul a Bozlar 2002; Coppola et al. 2007), i když ne všechny (Oelkers et al. 1999; Sand a Vingen 2000).

Nižší amplituda iniciálního bloku VEP u migreniků ve srovnání se zdravými jedinci v některých případech pozitivně korelovala s velikostí habituace, což vedlo k úvahám, že deficit habituace u migreniků souvisí s nižší preaktivační kortikální úrovní (Schoenen et al. 1995; Coppola et al. 2007), která tak „nedovolí“ dalšímu poklesu velikosti odpovědi při repetitivní stimulaci u migreniků. Nižší preaktivační úroveň kortexu by znamenala vyšší práh pro excitaci (tedy kortikální hypoexcitabilitu), což se dostalo do rozporu s převažující koncepcí hyperexcitability u migrény (Welch et al. 1990).

Postupy zaměřené na modulaci habituace

V metodologii studií s PR-VEP u migrény začaly postupně nacházet místo různé modulační postupy s cílem ověřit patofyziologické koncepty týkající se deficitu habituace u migrény v interiktálním období.

Deficit habituace VEP u migreniků nebyl ovlivněn aplikací červeného světla (při použití barevných brýlí), které u zdravých jedinců vedlo k potenciaci (Áfra et al. 2000a). Bohotin et al. zkoumali modulační vliv rTMS na habituaci následně snímaných PR-VEP. 10Hz rTMS (vysokofrekvenční, facilitační) vedla k obnově habituace u migreniků, avšak 1Hz rTMS

(nízkofrekvenční, inhibiční) byla u migreniků bez efektu – což podpořilo teorii o nižší preaktivační úrovni zrakového kortexu u migrény (Bohotin et al. 2002). Zatímco rTMS indukovala změny VEP trvající i několik týdnů přibližně u poloviny zdravých dobrovolníků, efekt trval u migreniků jen několik hodin (Fumal et al. 2006).

Palermo et al. vyhodnocovali efekt světelné deprivace (excituje zrakový kortex mechanismem „down regulace“ inhibičních GABAergních okruhů) a současně aplikované rTMS zrakového kortexu na habituaci PR-VEP. U zdravých jedinců 10Hz rTMS (facilitační) vedla k restituci světelnou deprivací navozeného deficitu habituace. Bylo tedy navrženo, že pro zachování fyziologické habituace jsou nezbytné intaktní inhibiční mechanismy resp. intaktní GABAergní okruhy (Palermo et al. 2011).

U migreniků v interiktální fázi světelná deprivace ve srovnání s kontrolami vedla k redukci prvního bloku PR-VEP, avšak deficit habituace zůstal neovlivněn. Autoři tak z výsledků této modelové situace usoudili, že v případě migrény za deficitem habituace nestojí nedostatečnost inhibičních GABAergních okruhů (Coppola et al. 2011).

Hyperventilace působí inhibičně v důsledku neuronálních a chemických změn (snížený mozkový průtok, zvýšená hladina laktátu, alkalóza, hypokapnie) na subkortikální struktury (thalamus, retikulární formace mezencefala). U zdravých jedinců vyvolala hyperventilace deficit habituace PR-VEP a u migreniků prohloubila existující deficit habituace (Coppola et al. 2010b). Hyperventilace je považována za možný provokující faktor migrény. Paradoxně právě těsně před atakou migrény deficit habituace mizí (Judith et al. 2000).

Při analýze vysokofrekvenčních oscilací VEP v gama pásmu (Gamma Band Oscillations, GBOs) u migreniků v interiktální fázi byla zjištěna redukce amplitud časných komponent (reprezentujících aktivaci subkortikálních struktur resp. thalamu) a snížená habituace pozdních odpovědí (korespondujících s kortikální aktivitou). Tyto nálezy podpořily teorii funkční thalamokortikální diskonekce (rozpojení) u migrény, která pravděpodobně odpovídá za nižší preaktivaci kortexu a deficit habituace (Coppola et al. 2007).

Aplikace bolestivého podnětu u zdravých jedinců vedla k dishabituaci VEP, avšak u migreniků žádné změny nevyvolala (Coppola et al. 2010c). To rovněž podpořilo alteraci thalamokortikálních modulačních spojů u migrény.

2.6.2. Ostatní elektrofyziologické nálezy u migrény

Vedle studií s VEP a aplikací TMS, které již byly zmíněny, také využití ostatních elektrofyziologických metod přineslo některé informace k tématu neurofyziologického podkladu migrény. Ukázalo se, že elektrofyziologické koreláty migrény jsou do určité míry univerzální a lze je ozřejmit v různých oblastech centrálního nervového systému (Ambrosini et al. 2010).

Elektroencefalografie (EEG) byla jednou z prvních technik, která byla užívána k hodnocení kortikálních funkcí u pacientů s migrénou. V průběhu ataky migrény bylo popsáno zpomalení rytmu pozadí, generalizovaně (např. Logar et al. 1986) nebo fokálně (např. Sand 1991), ale ne ve všech studiích (např. Lauritzen et al. 1981). Unilaterální redukce alfa rytmu přetrvávala ještě 3 dny po atace migrény (Schoenen et al. 1987). V EEG u migreniků byla zjišťována zvýšená odpověď na fotostimulaci ve smyslu synchronizace rytmu v oblasti zrakové kůry („photic drive“, H-odpověď) (Golla a Winter 1959), která byla dočasně považována za specifickou pro migrénu. Specifická těchto nálezů je ale ve srovnání se zdravými jedinci nízká (Schoenen et al. 1987). Nespecifické abnormality na EEG bylo možné potlačit flunarizinem (Formisano et al. 1988).

Nálezy s magnetoencefalografií (MEG) u migrény do určité míry odkazovaly na „CSD-like fenomén“ u migrény v průběhu zrakové aury (Bowyer et al. 2001). Byly shledány redukované MEG signály evokované zrakovou stimulací u pacientů s migrénou v průběhu profylaktické léčby valproátem (Bowyer et al. 2005).

Studie se sluchovými evokovanými potenciály (brainstem auditory evoked responses, BAER) přinesly podobně kontrastující a heterogenní výsledky jako VEP. Nejprve byla popsána potenciace BAER na stimuly vysoké intenzity v kontrastu s habituací u zdravých dobrovolníků (Wang et al. 1996b), ale v jiné studii to potvrzeno nebylo (Sand a Vingen 2000). Při vyšetření na intenzitě závislých sluchových evokovaných odpovědích (INDAP, intensity dependence of acoustic evoked potentials), které jsou považovány za závislé na centrální serotoninergní neurotransmisi (Hegerl and Juckel 1993), amplituda sluchových evokovaných odpovědích narůstala se vzrůstající intenzitou stimulace výrazněji u migreniků (Wang et al. 1996). To bylo vysvětlováno jako projev deficitu habituace. Zvýšené amplitudy INDAP se normalizovaly během ataky migrény (Judith et al. 2000). Některé studie s INDAP poukázaly na familiární charakter nálezů (Sándor et al. 2000b; Siniatchkin et al. 2000a, 2000b) a byl diskutován i vliv osobnostního profilu (Wang et al. 1999b).

Somatosenzitivní evokované potenciály (SSEP) n. medianus u migreniků ukázaly

potenciaci místo habituace SSEP (Ozkul a Uckardes 2002). Při použití hodnocení vysokofrekvenčních oscilací SSEP (high-frequency oscillations, HFO) byla u migreniků zjištěna redukce časné komponenty HFO (reprezentující aktivitu talamokortikálních cholinergních vláken), zatímco pozdní komponenta (reprezentující aktivitu kortikálních inhibičních GABAergních interneuronů – intrakortikální inhibici) byla normální (Coppola et al. 2005). Tato práce spolu s obdobnou studií s VEP (Coppola et al. 2007) podpořila teorii thalamokortikální diskonekce (dysrytmie) u migrény. Překvapivé výsledky přinesla studie, ve které byly hodnoceny odpovědi somatosenzitivního kortexu pomocí MEG a nebyla přitom nalezena habituace u migreniků, ale ani u zdravých kontrol (Lang et al. 2004).

Evokované potenciály vyvolané aplikací laseru („laser-evoked potentials“, LEP) jako příklad nociceptivních evokovaných odpovědí začaly být studovány u migrény relativně nedávno. Hlavní komponentu LEP představuje dlouholatentní N2–P2 vertexový komplex původem z kortexu cingula (Bentley et al. 2003), které patří k limbickému systému a je alterováno v rámci emoční (nepříjemné) komponenty bolesti. Amplituda LEP byla ve srovnání s kontrolami u migreniků v průběhu ataky migrény zvýšena (de Tommaso et al. 2005c), což bylo interpretováno jako korelát senzitivizace. Léčba migrenózní ataky triptany vedla k redukci amplitudy LEP (de Tommaso et al. 2005b). Interiktální období migrény charakterizoval deficit habituace ve srovnání s kontrolami (de Tommaso et al. 2005a), ale narozdíl od nálezů evokovaných odpovědí jiných modalit v tomto případě přetrvával deficit habituace až do fáze ataky (de Tommaso et al. 2005c). Na abnormní zpracování bolesti u migreniků ukázala také práce, ve které algický podnět nevedl u migreniků k poklesu amplitudy LEP ve srovnání se zdravými kontrolami (de Tommaso et al. 2007).

Mezi „potenciály vázané na událost“ (event-related potentials, ERP) se řadí contingent negative variation (CNV), pomalá negativní kortikální odpověď objevující se mezi „varovným“ a „příkazovým“ podnětem s prodlevou, která představuje reakční čas na zadaný úkol. Časná odpověď CNV je modulována noradrenergickým systémem, pozdní komponenta je považována za související s dopaminergní kontrolou v rámci řízení motoriky (Birbaumer et al. 1990). Byly zjišťovány překvapivě konzistentní výsledky vyšší amplitudy CNV u migreniků mezi atakami ve srovnání s kontrolami, především u nemocných s migrénou bez aury (např. Bocker et al. 1990; Kropp a Gerber 1993). Toto zvýšení bylo nejvíce vyjádřeno u časné komponenty (Kropp a Gerber 1993), což bylo interpretováno jako výraz převahy excitačních procesů nad inhibičními. Vyšší amplitudy CNV byly zjišťovány v důsledku vlivu stresu a v premenstruační fázi ovariálního cyklu (Siniatchkin et al. 2006a, 2006b). Trvání migrény

nemělo vliv na CNV (Kropp et al. 2000). Byl zjištěn familiární vliv na parametry CNV, kdy zvýšenou amplitudu CNV a sníženou habituaci CNV vykazovali také asymptomatictí jedinci s rodinnou anamnézou migrény (Siniatchkin et al. 2000a). Byla zjištěna snížená habituace u migreniků v období mezi atakami, zejména časné komponenty (Kropp a Gerber 1993).

Kognitivní evokované potenciály s komponentou P300 klasického „odd-ball“ paradigmatu přinesly rozporuplné výsledky. S výjimkou jedné studie (Mazzotta et al. 1995) byly nalezeny nižší amplitudy P300 a prodloužené latence u migreniků při použití sluchového podnětu (Drake et al. 1989; Wang et al. 1995). U paradigmatu se zrakovou stimulací nebyly nalezeny rozdíly v amplitudě P300 mezi pacienty s migrénou a kontrolami (Evers et al. 1999). Habituace P300 u zdravých kontrol byla nahrazena potenciací u migreniků (Wang a Schoenen 1998).

V případě klasického blink reflexu byly nalezeny prodloužené latence komponenty R2 vyvolané klasickou supraorbitální stimulací (Bank et al. 1992) a tento náález byl považován za korelát dysfunkce mozkového kmene u migrény. Jiné studie ale tento náález nepotvrdily (Aktekin et al. 2001; Sand a Zwart 2004). Habituace odpovědi R2 byla u migreniků snížena v období až 72 h před migrenózní atakou (De Marinis et al. 2003). V případě využití elektrické stimulace korney (korneální reflex) byl nalezen u migreniků nižší práh interiktálně (Sandrini et al. 2002). Studie s blink reflexem vyvolaným nociceptivním podnětem, kterým byla supraorbitální elektrická stimulace vyšší intenzity (nociception specific blink reflex, nsBR) zjistily signifikantní interiktální deficit habituace u migreniků (Di Clemente et al. 2005, 2007). Nálezy korelovaly s deficitem habituace VEP u stejných pacientů (Di Clemente et al. 2005). Deficit habituace nsBR byl zjištěn také u asymptomatických jedinců v první linii příbuzných pacientů s migrénou (Di Clemente et al. 2007), což poukázalo na souvislost mezi genetickými faktory a elektrofyziologickými nálezy.

3. Experimentální část práce

3.1. Úvod

Nedávno byla navržena jako nejprůkaznější metodika pro hodnocení habituace/dekrementu amplitudy PR-VEP stimulace reverzačním podnětem s malými čtverci (velké čtverce nevedly k signifikantnímu dekrementu u zdravých subjektů) a v krátkém časovém intervalu 3 minut (Omland et al. 2011).

Recentně provedené studie u migreniků ukázaly na pravděpodobnou alteraci zpracování pohybového podnětu v kortikální oblasti V5 (McKendrick a Badcock 2004; McKendrick et al. 2006; Webster et al. 2011). S těmito nálezy koresponduje nižší práh pro vyvolání fosfénů (magnetofosfénů) při aplikaci TMS na kortikální areu V5 (Battelli et al. 2002), vyšší BOLD odpověď (Antal et al. 2011) nebo anatomické nálezy zesílení kortexu v oblasti V5 a v další oblasti účastníci se na zpracování pohybového podnětu (V3a) (Granziera et al. 2006).

Tyto nálezy ukazují na možné predilekčního postižení zpracování pohybového podnětu u migreniků a na potenciál využití M-VEP. Můžeme předpokládat, že pro vyvolání dekrementu odpovědi/habituace je výhodné užití nízkého kontrastu (ať již v případě šachovnicového nebo pohybového podnětu), neboť nízká intenzita podnětu je jednou ze základních podmínek vyvolání habituace odpovědi (Thompson 2009). Pro hodnocení dekrementu odpovědi/habituace v čase pomocí VEP je nezbytné hodnocení amplitudy VEP ve více blocích, které vznikají zprůměrněním menšího počtu odpovědí. To s sebou přináší nižší vyhlazení křivky VEP, což může vést k problematickému značení vrcholů VEP a ke zvýšení subjektivního vlivu při hodnocení VEP. V tomto kontextu se ukazuje jako inspirativní zaslepené hodnocení (Omland et al. 2013). Navíc citovaná práce nepřinesla očekávané výsledky (nebyl prokázán deficit habituace u migreniků v interiktálním období). Je nutné si klást otázku, zda převažující závěr výsledků mnoha elektrofyziologických studií (deficit dekrementu amplitudy/habituace u migreniků) nemohl souviset s nezaslepeným hodnocením, kdy mohl být preferován očekávaný trend vývoje velikosti amplitudy.

Oba typy VEP (PR-VEP a M-VEP) mají rozdílný kortikální původ. Časné a dominantní vrcholy PR-VEP jsou generovány primárním zrakovým kortexem (Di Russo et al. 2005). Na pohyb specifický dominantní negativní vrchol má původ v extrastriálním kortexu jako je např. area V3a (Pitzalis et al. 2012). Signifikantní dekrement tohoto na pohyb specifického vrcholu byl demonstrován v průběhu delšího (25 minut) i krátkého (20 sekund)

trvání stimulace (Kremláček et al. 2005, 2012). Ve srovnání s PR-VEP byl dekrement M-VEP u zdravých dobrovolníků v průběhu 2,5 minut dokonce výraznější, v této práci ale nebylo užito zaslepené hodnocení (Bednář et al. 2013b). Je známo, že amplituda hlavní negativní komponenty M-VEP klesá velmi rychle (Schellart et al. 2004; Pitzalis et al. 2012), a to i v případech, kdy byl vyloučen efekt přímé adaptace na pohybový podnět (Kremláček et al. 2007).

3.1.1. Cíle experimentální práce a hypotézy:

(1) Vypracovat metodiku (inovativní z pohledu běžné neurofyzilogické praxe v klinické neurologii) pro hodnocení vývoje amplitudy evokované odpovědi v čase (hodnocení amplitudy po zprůměrnění odpovědí v jednotlivých za sebou jdoucích blocích).

(2) Ověřit přítomnost deficitu dekrementu amplitudy VEP při protrahované zrakové stimulaci u migreniků (v interiktálním období) ve srovnání s fyziologickým dekrementem amplitudy VEP u zdravých subjektů, s nálezy VEP v iktální fázi a u migreniků na profylaktické medikace (v těchto případech je očekáváno obnovení dekrementu amplitudy VEP). Pomocí zaslepeného hodnocení eliminovat subjektivní faktory při hodnocení.

(3) Využít vedle klasického reverzačního podnětu (PR-VEP) také stimulaci pohybovým podnětem (M-VEP), a získat tak odpovědi nejen z primární zrakové kůry, ale také z extrastriálních oblastí, odpovědných za zpracování pohybu (první využití M-VEP v experimentu tohoto typu). Ověřit elektrofyziologicky alteraci kortikálního zpracování pohybového podnětu u migreniků.

3.1.2. Principy a limitace metodiky zrakových evokovaných potenciálů

Kortikální evokované potenciály jsou elektrické koreláty aktivace určité skupiny kortikálních neuronů v rámci odpovědi na stimulaci receptorů a aferentních drah. Doba mezi podrážděním receptorů a objevením se kortikální odpovědi (latence) se za fyziologických okolností odvíjí od délky nervové dráhy a od množství synapsí. Kortikální evokovaný potenciál má charakteristický tvar. V případě registrace kortikálního evokovaného potenciálu pomocí registrační elektrody nad aktivovanou kortikální oblastí (unipolární zapojení, indifferntní elektroda na vzdáleném elektricky neutrálním místě) se typicky jedná o sled pozitivní

a negativní vlny (primární evokovaná odpověď), následně se objevuje pozitivní vlna nebo další vlny (difúzní sekundární odpověď). Nicméně tvar evokované odpovědi závisí mimo zapojení zejména na orientaci aktivního (depolarizovaného/hyperpolarizovaného) kortexu a může začínat i negativitou (např. odpověď N75 v případě PR-VEP). Difúzní sekundární odpověď pravděpodobně nevzniká propagací primární kortikální odpovědi, ale v důsledku nespecifické thalamo-kortikální aktivace a je výbavná v širší distribuci nad kortexem. Je výraznější s ohledem na biologickou významnost podnětu (např. při nociceptivním podnětu). Po sekundární kortikální odpovědi je možné pozorovat další elektrickou aktivitu nad kortexem v důsledku různých reverberačních okruhů (kortiko-kortikálních, kortiko-thalamo-kortikálních), což vede k prodloužení doby kortikální aktivace (pokračující vertikální zpracování informace) (Regan 1979; Stejskal 1993).

V kortexu dochází k šíření elektrické aktivity v důsledku proudových změn v extracelulárním prostoru v souvislosti s elektrickou aktivitou neuronů (akční potenciály, synaptické potenciály) dle zásad šíření aktivity v prostorovém vodiči s tím rozdílem, že směr a intenzita šíření je ovlivněna celou řadou aspektů (anatomická a funkční konektivita, orientace dipólů). Propagovaný potenciál zachovává tvarové a časové charakteristiky původního potenciálu. Pravděpodobně se na evokované odpovědi podílí více generátorů. V důsledku těchto principů nemusí distribuce maxima amplitudy evokované odpovědi odpovídat teoretickým předpokladům ve smyslu lokalizace generátorů evokovaných odpovědí (např. komponenta evokované odpovědi, která vnikla v jedné hemisféře, může mít maximum nad druhostrannou hemisférou) (Stegeman et al. 1997; Einevoll et al. 2013).

Výše uvedené skutečnosti dokumentují vliv umístění elektrod na velikost a tvar evokovaných kortikálních odpovědí. Kortikální evokovaná odpověď jako potenciál blízkého elektrického pole („near field potential“) představuje rozdíl v elektrickém napětí mezi snímací (aktivní) elektrodou nad místem aktivace a mezi referenční elektrodou. Referenční elektroda by měla být v místě elektrické neutrality resp. v místě, které vykazuje co nejmenší kolísání napětí (obvykle dané konvencí: frontální krajina – F_z , C_z , ušní lalůček – A_1 , A_2). Z technického hlediska je situace komplikovanější v případě hodnocení sekundárních evokovaných odpovědí, u kterých je přítomna širší distribuce na skalpu. Potenciál snímáný referenční elektrodou může ovlivnit tvar a parametry kortikální evokované odpovědi snímáné aktivní elektrodou podle vzájemné polarity komponent potenciálů. Umístění aktivních elektrod ke snímání kortikálních evokovaných odpovědí využívá stejně jako EEG konvenční montážní systém snímání skalpových elektrod podle systému „10–20“ (Jasper 1958). Podle

tohoto systému se na spojnici nasion – inion ve střední sagitální rovině ve vzdálenostech 20 % resp. 10 % umisťují elektrody $F_{pz} - F_z - C_z - P_z - O_z$, obdobně na spojnici zevních zvukovodů ve frontální rovině elektrody $C_3 - C_4 - T_3 - T_4 - A_1 - A_2$. Elektroda C_z se umisťuje do středu obou linií. Lichými čísly se označují polohy na levé straně skalpu, sudými na pravé straně (Stejskal 1993). Kortikální evokované odpovědi představují velmi malé změny elektrické aktivity mozku, které nedosahují ani 10% bazální aktivity (Greenberg a Ducker 1982). Kortikální evokované odpovědi tak vznikají na základě repetitivní stimulace (stovky až tisíce stimulů), kdy je téměř identická kortikální aktivita pevně vázána na stimulus a pomocí počítačového zpracování (zprůměrnění, „averaging“) se extrahuje kortikální evokovaná odpověď z bazální EEG aktivity (Dawson 1954). Potřebná četnost stimulů se odvíjí od amplitudy bazální EEG aktivity, očekávané amplitudy evokované odpovědi event. příměsí elektrostatického, magnetického nebo radiofrekvenčního šumu. Při nízkém počtu stimulů může být záznam zatížen vyšším arteficiálním šumem a identifikace vrcholů kortikální evokované odpovědi může být problematická. Digitální zprůměřovače disponují obvykle 8–12 bitovým A/D převodníkem a konvertují amplitudu signálu do binární formy v intervalech podle vzorkovací frekvence („sampling rate“). Vzorkování i digitalizace ovlivňují rozlišovací možnosti záznamu. Stimulační podněty pro vyvolání kortikálních evokovaných odpovědí mají záměrně parametry, které zajišťují co největší kortikální aktivaci – proto jsou často intenzivní, s náhlým začátkem, neobvyklého charakteru. V případě tranzientních kortikálních evokovaných odpovědí musí frekvence stimulace respektovat charakteristiky evokované odpovědi, aby byly zprůměrněny jednotlivé odpovědi a nedocházelo k jejich interferencím (Stejskal 1993).

Pokud v průběhu stimulace a snímání kortikální evokované odpovědi (např. ze senzitivního nebo senzorického kortexu) provádí vyšetřovaný subjekt nějakou kognitivní úlohu, je možné vedle primární kortikální odpovědi snímat i kognitivní odpověď (vlnu P300) (Donchin et al. 1984).

Zrakové evokované potenciály (visual evoked potentials, VEP) představují kortikální evokované odpovědi vzniklé na základě přesně definované zrakové stimulace. Jedná se o odpověď populace kortikálních neuronů, která je aktivována pomocí daného způsobu stimulace. V případě zrakové stimulace zábleskem („flash VEP“) je stimulačním faktorem změna osvitů retiny (Cigánek et al. 1961), v případě stimulace tzv. strukturovaným podnětem změna kontrastu resp. struktury stimulačního vzoru. Strukturovaný podnět vede k výraznější aktivaci zrakového kortexu ve srovnání se stimulací záblesky (Phelps et al. 1981). Důvodem

jsou fyziologické mechanismy aktivace gangliových buněk retiny (Hubel a Wiesel 1979; Syka et al. 1981). Ve srovnání se stimulací zábleskem VEP po stimulaci strukturovaným podnětem vykazují nižší inter- i intraindividuální variabilitu tvaru a parametrů (především latence), což umožnilo stanovení normativních hodnot a zavedení VEP do klinické praxe (Halliday 1972).

Charakter stimulačního podnětu (změna struktury, pohyb) je rozhodující pro to, které části sítnice a subsystémů zrakové dráhy až po kortikální oblasti budou aktivovány. Zpracování reálného zrakového podnětu, který je obvykle kombinací více kvalit (změna struktury, pohyb, změna kontrastu apod.), probíhá ve zrakovém systému paralelně cestou dvou subsystémů:

- (1) centrum sítnice – parvocelulární systém – ventrální proud zrakové dráhy až po V1
- (2) periferie sítnice – magnocelulární systém – V1 – dorzální proud zrakové dráhy – extrastriátový zrakový kortex (hlavně area V5, mediotemporální)

Zrakové evokované potenciály na reverzační strukturální podnět

Pattern reversal VEP (běžně užívaný nepřekládaný termín, PR-VEP) představují VEP na reverzační podnět (tento český ekvivalent použili Peregrin a Svěrák 1987). Klasickým strukturovaným podnětem, při kterém dochází k repetitivnímu zvratu komplementárních různě kontrastních obrazců stimulačního vzoru, je střídání světlých a tmavých polí šachovnice. Méně často užívaným strukturovaným stimulačním podnětem je zobrazování obrazce v určitém místě a s jasným shodným s pozadím – „pattern-onset“ VEP (Stejskal 1993).

Pro generování stimulačních podnětů se v současné době využívají monitory počítače. Parametry monitorů (frekvence řádkování, chvění obrazu a způsob záměny obrazců) mohou relativně významně ovlivnit parametry VEP. Charakteristiky VEP se liší v závislosti na použitém druhu stimulace (Török et al. 1992). V případě PR-VEP představuje výsledný kortikální evokovaný potenciál dobře reprodukovatelný komplex několika pozitivních a negativních vln. První pozitivní vlna bývá nízké amplitudy a vyskytuje se nekonstantně (označuje se P60), následující tři vlny již jsou výraznější a tvoří tzv. NPN komplex – negativní (N75), pozitivní (P100) a negativní (N145), nekonstantně se vyskytuje pozitivita s delší latencí (P200). Číselné hodnoty v označení jednotlivých vln reflektují typickou latenci, ve které se vrcholy vln vyskytují v ms (Halliday 1980). Na základě konvence se v případě VEP většinou negativita zobrazuje nahoru, pozitivita dolů. V experimentální části práce (viz obrázek 1) je však s ohledem na praxi školícího pracoviště užito opačné schéma (negativita

dolů, pozitivita nahoru).

V případě PR-VEP se tvar kortikální odpovědi poněkud vymyká obvyklému tvaru kortikálního evokovaného potenciálu. Maximální amplituda PR-VEP při monokulární stimulaci v celém zorném poli je vyjádřena ve střední čáře, v případě stimulace jen jedné poloviny zorného pole dokonce ipsilaterálně v okcipitální krajině („paradoxní lateralizace”), což podmiňuje směrovou orientaci generátoru PR-VEP (Barret et al. 1976).

Charakter a parametry stimulační scény jsou zásadní pro tvar a parametry VEP. V případě stimulace celým polem („full-field stimulation”) znamená stimulace centra sítnice (asi do 4°) aktivaci většího počtu receptorů, tedy i gangliových buněk (typu P) a této projekci odpovídá větší část zrakového kortexu ve srovnání se stimulací periferie sítnice (gangliové buňky M systému), kde dominuje senzitivita na pohyb a osvit. Experimentálně byl prokázán vztah vlny N75 ke stimulaci periferie zorného pole a vlny P100 ke stimulaci centra zorného pole na základě velikosti amplitudy těchto vln při různých typech stimulace (Yiannikas a Walsh 1983). Stimulace polovinami zorných polí („half-field stimulation”) vede k vyšší variabilitě VEP, k nižším amplitudám a při snímání je nutné počítat s odlišnou lokalizací generátorů VEP. VEP při stimulaci levé poloviny sítnice mají vyšší amplitudu než při stimulaci pravé poloviny sítnice, zřejmě pro asymetrii velikosti okcipitálních rohů v neprospěch pravé strany (Abe a Kuroiwa 1990). VEP při stimulaci dolní poloviny sítnice mají odlišný tvar (převrácený ve srovnání se stimulací horní poloviny zorného pole), delší latence a nižší amplitudy (Kuba et al. 1982).

Mezi základní parametry stimulace patří velikost čtverců šachovnicového podnětu, jas (luminance), kontrast a frekvence stimulace. Velikost čtverců je obvykle udávána jako úhlová velikost v minutách (') či stupních ($1^\circ = 60'$) a vyjadřuje úhel, pod kterým vyšetřovaný subjekt nahlíží stranu čtverce. Druhou možností, jak definovat velikost čtverců, je tzv. prostorová frekvence. Ta odpovídá počtu dvojic čtverců, které lze pozorovat pod prostorovým úhlem 1° (v anglické literatuře v jednotkách c/deg, resp. cpd – „cycles per degree“). Jas stimulačního pole je udáván v cd/m^2 , kontrast v % jako podíl rozdílu a součtu jasů světlých a tmavých polí násobených 100. Frekvence stimulace (v Hz) znamená počet opakování stimulačního vzoru za 1 s.

Malé čtverce jsou optimální pro stimulaci centra sítnice, zatímco velké čtverce jsou výhodné pro stimulaci periferie sítnice (změna jasu převažuje nad faktorem změny kontrastu) (Howe et al. 1981). S velikostí čtverců klesají nároky na zrakovou ostrost. Snížení jasu stimulačního pole vede k prodloužení latencí a poklesu amplitudy VEP. Snížení kontrastu

ovlivňuje VEP ve smyslu prodloužení latencí a snížení amplitudy (Halliday 1980).

V případě zvýšení frekvence stimulace nad určitou úroveň, evokované odpovědi odpovídající jednotlivým stimulům nestačí odeznít a dochází k interferenci jednotlivých VEP (tzv. steady-state VEP, SS-VEP), takže výsledný záznam má sinusoidální charakter o frekvenci blízké frekvenci stimulace. K hodnocení se využívá frekvenční analýza a kromě fázových vztahů se hodnotí amplituda SS-VEP (Tobimatsu et al. 1991).

Na parametry VEP mají vliv fyziologické faktory vyšetřovaného subjektu. Snížení zrakové ostrosti (více patrné v případě stimulace malými čtverci) je spojeno se snížením amplitudy VEP (nebo dokonce s vymizením odpovědi) a s prodloužením latencí VEP. Snížená pozornost nebo únava vede k redukci amplitudy VEP. Amplituda VEP je větší při binokulární stimulaci (Tobimatsu a Celesia 2006). Ženy mají kratší latence VEP, pravděpodobně pro menší velikost hlavy. Na latenci i amplitudu VEP má vliv také velikost zornice (Hawkes a Stow 1981).

Zrakové evokované potenciály na pohybový podnět

Při stimulaci pohybem struktury v zorném poli („motion VEP“) dochází k převažující aktivaci periferních částí sítnice (magnocelulárního systému), navazujícího dorzálního proudu zrakové dráhy a extrastriátového zrakového kortexu (zejména area V5, mediotemporální oblast) (Lennie et al. 1990). Optimálním typem stimulace se zdá být radiální pohyb v periferii zorného pole (expanze a kontrakce koncentrických kruhů) (Kremláček et al. 1998). Při náhlém přechodu stimulačního vzoru ze stacionární polohy do pohybu je možné vyvolat VEP jako reakci na začátek pohybu (tzv. motion-onset VEP, M-VEP) nebo na ukončení pohybu při náhlém zastavení pohybující se struktury (motion-offset VEP) (Kuba a Kubová, 1992). M-VEP vykazují nižší interindividuální variabilitu a vyšší amplitudu (Kuba et al., 1992; Kuba a Kubová 1992).

Hlavní komponentou M-VEP je negativní vrchol N2 (s latencí kolem 160–200 ms), který je považován za specifický pro pohyb a tedy za korelát aktivace magnocelulárního systému/extrastriátálního zrakového kortexu (Hofmann et al. 2001). Vrchol N2 je dobře výbavný při nižším kontrastu a nižší prostorové frekvenci (Kubová et al. 1995). Amplituda N2 je poměrně rezistentní k efektu snižování kontrastu, nikoli však k efektu prodloužené fáze pohybu při stimulaci (Kuba a Kubová 1992, Kubová et al. 2004). Za optimální trvání pohybu ve stimulačním schématu je možné považovat 200 ms (Kuba a Kubová 1992).

Rozdílnou kortikální aktivaci M-VEP ve srovnání s PR-VEP je nezbytné akceptovat

v metodice snímání. Vyjma elektrody O_z , která je standardně užívána u PR-VEP, se M-VEP snímají i z dalších elektrod (O_1 , O_2 , P_z , C_z atd.) a pro hodnocení bývá obvykle vybírána odpověď s nejvyšší amplitudou. Širší distribuce M-VEP na skalpu je také důvodem, proč se jako referenční elektroda užívá elektroda na ušním lalůčku (A_1 nebo A_2) na rozdíl od PR-VEP, kde je standardní referencí F_z (Kuba et al. 2007). Je pravděpodobné, že parametry PR-VEP a M-VEP se vyvíjejí odlišně v závislosti na věku, tj. ve smyslu zrání či stárnutí resp. neurodegenerace (Langrová et al. 2006; Kuba et al. 2012).

3.1.3. Komentované prvoautorské práce

Výsledky předkládané v experimentální části disertační práce byly již publikovány (Bednář, M.; Kubová, Z.; Kremláček, J. *Lack of visual evoked potentials amplitude decrement during prolonged reversal and motion stimulation in migraineurs. Clin Neurophysiol*, 2014, 125(6), 1223-1230). Podíl obou spoluautorů (prof. MUDr. Z. Kubové, CSc. a doc. Ing. J. Kremláčka, Ph.D.) korespondoval s jejich rolí školitelů v rámci doktorského studia a vedení disertační práce, konečné statistické zpracování dat provedl doc. Ing. J. Kremláček, Ph.D.

Vývoj metodiky experimentální části práce vychází ze dvou předcházejících prvoautorských prací – přehledového referátu a původní práce, která byla pilotním projektem k hlavnímu experimentu, předkládanému v rámci disertační práce. Vzhledem k tomu, že obě práce byly publikovány v českém jazyce, jsou uvedeny kompletně jako přílohy disertační práce. V rámci úvodu do experimentální části je podán k těmto publikacím stručný komentář.

(1.) Bednář, M.; Kubová, Z.; Kremláček, J.; Taláb, R. *Význam a limitace zrakových evokovaných potenciálů ve studiu patofyziologie migrény. Cesk Slov Neurol N*, 2013, 76/109(2), 162–167.

Přehledový referát. Příloha 1.

Práce podává přehled elektrofyziologických studií s VEP u migrény, které využívají hodnocení dekrementální odpovědi v čase (zde označovaného výhradně jako habituace), s důrazem na metodologické aspekty a interpretaci výsledků ve vztahu k patofyziologickým konceptům u migrény. Téma v česky psané literatuře doposud nebylo zpracováno. Těžištěm celé práce je obsáhlá tabulka (viz Příloha 1, strana 95), která přehledně uvádí u vybraných studií konkrétní údaje týkající se souboru, metodiky a výsledků. Všechny údaje se týkají PR-VEP; M-VEP v souvislosti se zpracovaným tématem nebyly užity. Z práce vyplývají významné metodologické rozdíly u jednotlivých studií, což představuje částečně vysvětlení diskrepantních

výsledků. Velikost čtverců PR-VEP kolísala od 8' do 50', kontrast od 80 do 99 %, frekvence stimulace od 1 do 3,9 Hz, počet bloků PR-VEP od 2 do 15, počet odpovědí v blocích od 50 do 100. Celkovou dobu vyšetření lze kalkulovat od 2 do 8 minut. Některá vyšetření byla prováděna monokulárně, jiná binokulárně. Z výsledků je patrné, že pro vyvolání habituace je výhodnější užití menších čtverců a vyšší frekvence stimulace. Nebyl zkoušen výrazněji nižší kontrast. Ve studiích chybí nebo je nedostatečná kontrola interiktálního období, často chybí vyšetření vizu. Poznatky z kritické analýzy metodiky uvedených prací se ukázaly být přínosem pro vývoj metodiky vlastního experimentu (viz níže původní práce).

(2.) Bednář, M.; Kubová, Z.; Kremláček, J.; Taláb, R. Habituace je významnější na pohybový podnět ve srovnání s reverzačním podnětem – pilotní studie. Cesk Slov Neurol N, 2013, 76/109(2), 169–174.

Původní práce. Příloha 2.

Cílem pilotního projektu na 12 zdravých dobrovolnících bylo předložení originální metodiky VEP, která umožní vyhodnocení změny amplitudy VEP v čase v celkově krátkém časovém intervalu (2,5 minut) a srovnání vybavitelnosti dekrementální odpovědi VEP (předpokládané habituace) u VEP na reverzační (PR-VEP) a pohybový podnět (M-VEP). Pro tvorbu metodiky této původní práce byl významný výše uvedený přehledový referát, neboť vycházela z kritické analýzy dosavadních studií s VEP s důrazem na metodické aspekty. Byl zvolen krátký časový interval a krátké bloky VEP (5 bloků o 60 odpovědích VEP při frekvenci stimulace 2 Hz), aby byl eliminován vliv únavy a poklesu pozornosti na parametry VEP. U PR-VEP byly zařazeny 2 úrovně kontrastu (14% a 80%), M-VEP byly vyšetřovány jako reakce na začátek radiálního pohybu (expanze a kontrakce cirkulárního vzoru nízkého kontrastu). Podobně koncipovaná studie (obsahující také M-VEP) dosud nebyla publikována (M-VEP reprezentují stimulaci extrastriálních struktur zrakového kortexu). Záměrem pilotního projektu bylo také ověřit, zda je možné v podmínkách běžné neurofyzilogické laboratoře analyzovat předpokládané nevelké změny amplitudy VEP jako koreláty jednoduché neuroplasticity centrálního nervového systému (habituace). Při statistickém vyhodnocení poklesu mediánu amplitud 1. (nebo 2.) bloku vůči 5. bloku VEP s pomocí Wilcoxonova párového testu byly nalezeny signifikantní dekrementální odpovědi u některých amplitud u PR-VEP obou kontrastů (např. dekrement 8,2 % a 16,1%), nicméně změny byly výraznější u M-VEP (dekrement amplitudy až 32,8 %).

Úspěšné vyvolání dekrementu VEP (habituace) v tomto pilotním projektu (navíc snadnější u M-VEP) se stalo podkladem k převzetí metodiky do hlavního experimentu, který je prezentován jako stěžejní v rámci disertační práce. Hlavní limitací se nicméně ukázala nemožnost eliminovat zcela subjektivní vliv při hodnocení VEP, zejména u křivek s výraznější variabilitou (u M-VEP). Proto byla metodika pro uplatnění v hlavním experimentu s migrénou dále vyvíjena (zaslepené hodnocení, nové zobrazení a značení vrcholů VEP, nové přístupy ve statistickém zpracování atd.).

3.2. Soubor subjektů

3.2.1. Poznámky k diagnostickým kritériím migrény

Definice migrény vychází z diagnostických kritérií, která jsou obsažena v Mezinárodní klasifikaci bolestí hlavy vydané Mezinárodní společností pro bolesti hlavy (The International Classification of Headache Disorders, International Headache Society, ICH, IHS). První klasifikace byla publikována v r. 1988 (ICH I) a byla revidována v r. 2004 (ICH II) (Headache Classification Committee the International Headache Society 1988, 2004). V roce 2013 byla vydána třetí verze (ICH III) (Headache Classification Committee the International Headache Society, 2013), jejíž oficiální český překlad není ještě k dispozici (připravuje ho komise Společnosti pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy (sekce ČNS JEP). V originále se jedná o obsáhlý dokument o rozsahu 180 stran. Vydávání ICH přispělo nejen ke zlepšení diagnostiky v klinické praxi, ale především se stalo všeobecně uznávaným standardem pro zařazování migreniků do výzkumných studií. Vzhledem k tomu, že žádná z citovaných prací v textu nevycházela z nejnovější ICH III a užití diagnostických kritérií dle pravidel IHS vyžaduje jako zdroj oficiální překlad, jsou níže uvedena diagnostická kritéria pro vybrané jednotky podle českého překladu ICH II (Opavský et al. 2005). Klasifikace dále obsahuje diagnostická kritéria pro migrénu bez aury (tabulka 2), migrénu s aurou (tabulka 3) resp. auru s migrenózní cefaleou (tabulka 4).

Termín epizodická migréna slučuje migrénu s aurou (MA) a migrénu bez aury (MO). Není uveden v klasifikaci IHS, nicméně výstižně odlišuje MA a MO od chronické migrény (komplikace migrény dle ICH II, samostatná jednotka v ICH III). To má velký praktický význam pro studie týkající se patofyziologie migrény, neboť u chronické migrény jsou přítomny poněkud jiné patofyziologické mechanismy i elektrofyziologické nálezy (Coppola

a Schoenen 2012). V případě užití samostatného termínu migréna je obvykle (a stejně tak v tomto textu) myšlena epizodická migréna.

Chronická migréna je v ICH II oproti ICH I nově uvedena jako komplikace migrény a definována výskytem bolestí hlavy 15 nebo více dnů v měsíci po dobu 3 měsíců. Bolesti hlavy musí splňovat kritéria C a D (viz tabulka 2) a podmínkou je vyloučení jiné příčiny bolesti hlavy a abúzu medikace. Diferenciálně diagnosticky jsou tzv. bolesti hlavy z nadužívání medikace (medication-overuse headache, MOH) definovány výskytem bolesti hlavy více než 15 dnů za měsíc v posledních více než třech měsících a vazbou na abúzus medikace (více než 10 dnů s medikací pro bolest hlavy po dobu více než 3 měsíců). V ICH III je definice chronické migrény upřesněna v tom smyslu, že z nejméně 15 dnů s bolestí hlavy za měsíc po dobu 3 měsíců musí alespoň 8 dnů v měsíci bolesti hlavy splňovat kritéria migrény bez aury nebo migrény s aurou, v podmínce absence abúzu medikace jsou uvedeny vedle ergotaminu nově také triptany.

Tabulka 2: Migréna bez aury – diagnostická kritéria.

A	Alespoň 5 záchvatů splňující kritéria B–D
B	Bolest hlavy trvající 4–72 hodin (neléčená nebo neúspěšně léčená)
C	Bolest hlavy má alespoň dvě z následujících charakteristik: <ol style="list-style-type: none"> 1. unilaterální lokalizaci (hemikranie) 2. pulzující charakter 3. střední nebo velmi silnou intenzitu bolesti 4. zhoršení bolesti fyzickou námahou
D	V průběhu bolestí hlavy se objeví alespoň jeden z následujících příznaků: <ol style="list-style-type: none"> 1. nauzea nebo zvracení 2. fotofobie a fonofobie
E	Jsou vyloučeny jiné příčiny bolesti hlavy

Tabulka 3: Migréna s aurou

A	Alespoň 2 záchvaty splňující kritéria B
B	Aura migrény splňuje kritéria B–C viz níže tabulka 4 (aura s migrenózní bolestí hlavy)
C	Jsou vyloučeny jiné příčiny bolesti hlavy

Tabulka 4: Aura s migrenózní bolestí hlavy – diagnostická kritéria

A	Alespoň 2 záchvaty splňující kritéria B–D
B	Aura odpovídající alespoň jedné z dále uvedených, ne však paréza <ol style="list-style-type: none">1. plně reverzibilní zrkové vjemy včetně pozitivních jevů, jako jiskření, blikání, zářivé skvrny nebo čáry nebo negativních jevů, jako je skotom či jiný výpadek zorného pole2. plně reverzibilní senzitivní jevy – parestézie, hypestézie3. plně reverzibilní řečové poruchy
C	Nejméně dva z následujících projevů: <ol style="list-style-type: none">1. homonymní zrkové projevy a/nebo jednostranné senzitivní projevy2. nejméně jeden projev aury se vyvíjí postupně více než 5 minut a/nebo se různé projevy aury objeví následně po sobě v trvání více než 5 minut3. každý symptom aury trvá více než 5 minut a méně než 60 minut
D	Bolest hlavy splňující kritéria B–D pro migrénu bez aury, která začíná během aury nebo následuje auru do 60 minut
E	Jsou vyloučeny jiné příčiny bolesti hlavy

3.2.2. Vlastní soubor subjektů

Soubor subjektů byl rozdělen do dvou hlavních skupin. První skupina (kontrolní) zahrnovala 36 zdravých dobrovolníků (zaměstnanců FN Hradec Králové a jejich příbuzných či známých). Druhou skupinu tvořilo 39 pacientů s diagnózou migrény. Pacienti s diagnózou migrény byli dispenzarizováni v poradně pro bolesti hlavy Neurologické kliniky FN a LF UK v Hradci Králové. Skupina migreniků byla následně rozdělena do 3 podskupin:

- (1) skupina migreniků vyšetřovaných v interiktální fázi (IntM);
- (2) skupina migreniků vyšetřovaných v iktální fázi (IctM);
- (3) skupina migreniků s chronickou profylaktickou medikací (MwT).

Klinická a demografická data byla od všech subjektů získána pomocí vlastního dotazníku (viz **Příloha 4**), který subjekt vyplnil před vlastním elektrofyziologickým vyšetřením. Podmínkou zařazení zdravých dobrovolníků do studie byla negativní odpověď na dotaz ohledně anamnézy bolestí hlavy, onemocnění centrálního nervového systému (neurologického nebo psychiatrického charakteru) a na medikaci potenciálně ovlivňující cerebrální funkce (např. antidepresiva, anxiolytika apod.). Dotazník pro pacienty s klinickou diagnózou migrény obsahoval dotazy na jednotlivé body diagnostických kritérií pro migrénu s aurou a migrénu bez aury podle ICH II (tabulka 2–4) a do studie byli zařazeni pouze ti pacienti, kteří tato kritéria splnili. Pacienti splňující kritéria pro chronickou migrénu (více než 15 atak migrény za měsíc) byli vyřazeni z důvodu předpokladu odlišných elektrofyziologických charakteristik dle literárních údajů (Coppola et al. 2012).

Výskyt bolesti hlavy před vlastním elektrofyziologickým vyšetřením byl u migreniků zjišťován pomocí dotazníku, výskyt bolestí hlavy po vyšetření byl zjišťován telefonickým kontaktem s odstupem 3 dnů resp. 72 hodin od vyšetření. Na základě tohoto postupu byli do skupiny migreniků vyšetřovaných v interiktálním období (IntM) zařazeni ti migrenici, kteří neuváděli výskyt bolesti hlavy v období 72 hodin před a po elektrofyziologickém vyšetření. Migrenici, kteří v tomto období bolest hlavy potvrdili, byli zařazeni do skupiny migreniků vyšetřovaných v iktálním období (IctM). Součástí zařazení migreniků do skupiny IntM i IctM byla absence chronické profylaktické medikace. Migrenici, kteří v dotazníku před vyšetřením uvedli chronickou profylaktickou medikaci (antikonvulziva nebo antidepresiva) byli zařazeni do skupiny migreniků s terapií (MwT). V této skupině nebyla rozlišována iktální a interiktální fáze migrény.

Ve skupině MwT čtyři pacienti užívali topiramát (tři v dávce 50 mg denně, jeden v dávce 75 mg denně), dva valproát (jeden v dávce 500 mg denně, druhý 800 mg denně)

a jeden pacient užíval lamotrigin (100 mg denně). Tři pacienti užívali SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) – dva escitalopram (10 mg denně) a jeden citalopram (40 mg denně). Podíl migreniků užívajících magnézium nebyl překvapivě v žádné ze skupin vysoký (po třech pacientech v případě IntM a MwT, u jednoho v případě IctM). Žádný z migreniků v dotazníku neuvedl abúzus analgetik a triptanů (více než 10 dávek akutní medikace za měsíc).

Nemocní s MO a MA byli hodnoceni v jednotlivých skupinách společně (dle literárních údajů elektrofyziologické nálezy mezi MO a MA většinou nevykazovaly významnější rozdíly (např. Omland et al. 2013, detailně viz Literární přehled).

U žen byly pomocí dotazníku před vyšetřením zjišťovány údaje týkající se menstruačního cyklu a užívání hormonální antikoncepce s ohledem na možný vliv hormonálních změn na parametry VEP (Yilmaz et al. 1998, 2000; Avitabile et al. 2007). Ve skupině zdravých dobrovolníků 6 žen potvrdilo menopauzu, 10 žen ovulační fázi menstruačního cyklu (po 15. dnu menstruačního cyklu), 7 proliferativní fázi (5.–14. den menstruačního cyklu) a 4 menstruační fázi. Ve skupině migreniků potvrdilo menopauzu 7 žen (1 IntM, 2 IctM a 4 MwT), 11 žen ovulační fázi (6 IntM, 5 IctM), 10 proliferativní fázi (5 IntM, 2 IctM a 3 MwT) a dvě menstruační fázi (1 IntM a 1 MwT). Užívání hormonální antikoncepce (vždy kombinovaného preparátu estrogenu a progestinu) bylo relativně nízké – uvedlo ho 5 žen ve skupině zdravých dobrovolníků a 4 ženy ve skupině migreniků (3 IntM, 1 IctM).

Před vlastním elektrofyziologickým vyšetřením byla u všech subjektů vyšetřena zraková ostrost pomocí Landoltových obrazců tvaru C, které byly před vyšetřováním subjektem zobrazovány na displeji monitoru v rámci testu FrACT (Freiburg Visual Acuity and Contrast Test) (Bach 2007). Hlavní demografické a klinické charakteristiky souboru (včetně rozdělení do jednotlivých podskupin) jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Demografické a klinické charakteristiky souboru.

Skupina	ZD	M	IntM	IctM	MwT
Počet subjektů	36	39	19	10	10
Poměr ženy : muži	30:9	13:6	9:1	9:1	8:2
Věk (roky)*	37±12,7	41±11,3	37±10,9	42±11,6	47±8,4
Rozmezí	18–62	18–62	18–60	19–62	25–57
Poměr MO : MA		23:16	11:8	7:3	5:5
Trvání migrény (roky)*		21±12,7	15±9,8	24±14,8	28±21,2
Rozmezí (roky)		2–50	2–50	4–50	4–43
Trvání ataky (hodiny)*		24±21,2	26±21,5	23±21,2	21±20,2
Zraková ostrost - OL*	1,04±0,27	0,95±0,33	1,05±0,35	0,81±0,26	0,90±0,31
Rozmezí	0,57 –1,57	0,45–1,47	0,45–1,47	0,53–1,44	0,59 –1,47
Zraková ostrost - OP*	0,99±0,29	0,85±0,27	0,93±0,27	0,83±0,23	0,75±0,27
Rozmezí	0,45–1,57	0,36–1,43	0,43–1,43	0,54–1,16	0,36 –1,20

Vysvětlivky: ZD – zdraví dobrovolníci, M - migrenici (všechny skupiny), IntM - migrenici v interiktálním období, IctM - migrenici v iktálním období, MwT - migrenici s profylaktickou léčbou, MO - migréna bez aury, MA - migréna s aurou, OL - levé oko, OP - pravé oko,

** zapsáno ve tvaru aritmetický průměr ± směrodatná odchylka*

3.3. Metodika

3.3.1. Stimulace

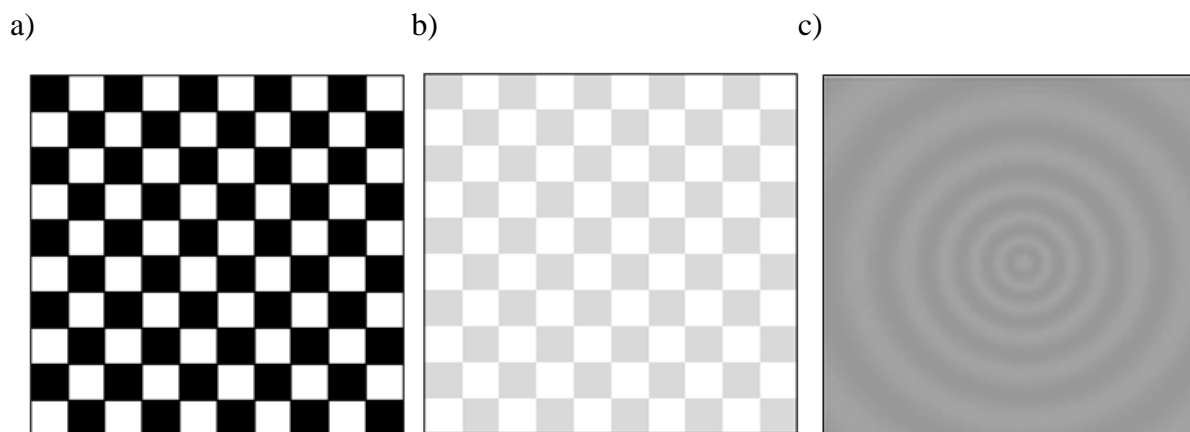
Zdraví dobrovolníci i migrenici byli vyšetřeni třemi typy VEP s různými charakteristikami stimulace:

- (1) Vysokokontrastní PR-VEP vyvolané reverzačním podnětem charakteru střídání světlých a tmavých polí šachovnice (velikost čtverců 13°), s kontrastem 85 % dle Michelsona a s frekvencí stimulace (reverzace) 2 Hz. Byla záměrně vybrána relativně malá velikost čtverců, neboť se ukázala vhodnější pro vyvolání fenoménu habituace (Omland et al. 2011).
- (2) Nízkokontrastní PR-VEP – se stejnými parametry stimulace jako viz výše vyjma kontrastu (14 %).
- (3) M-VEP indukované začátkem radiálního pohybu (expanzí a kontrakcí) sinusoidálně modulovaného kruhového vzoru s kontrastem 14 % a poměrem pohybu a stacionární periody 100:400 ms.

Stimulační vzory jsou graficky ukázány na obrázku 1.

Vyšetření celého souboru subjektů probíhalo v elektrofyziologické laboratoři Neurologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové v období od prosince 2011 do června 2012. Zraková stimulace byla prezentována pomocí 17" monitoru ViewSonic E70fSB s vertikální obnovovací frekvencí („vertical refresh rate“) 60 Hz. Vzdálenost vyšetřovaného subjektu od monitoru činila 125 cm. Vyšetření probíhalo binokulárně, v zatemněné místnosti, fixační bod (červený křížek) byl umístěn ve středu obrazovky. Průměrný jas stimulu byl 40 cd/m².

Obrázek 1: Stimulační vzory pro VEP.



Obrázek ukazuje 3 druhy stimulačních vzorů pro VEP: a) vysokokontrastní PR-VEP, b) nízkokontrastní PR-VEP, c) M-VEP.

3.3.2. Snímání

Každé ze tří typů VEP byly pomocí A/D převodníku (16 bit) snímány v 5 blocích o 60 odpovědích, které byly zprůměrněny. Množství vyřazených odpovědí (s artefakty resp s amplitudou vyšší než 50 μV) nepřesahovalo 5 % odpovědí v jednotlivých blocích. Trvání každého záznamu, snímaného se vzorkovací frekvencí 20 kHz (s převzorkováním frekvencí 3,3 kHz) činilo 300 ms. Filtry byly nastaveny pro rozmezí 0,2–100 Hz.

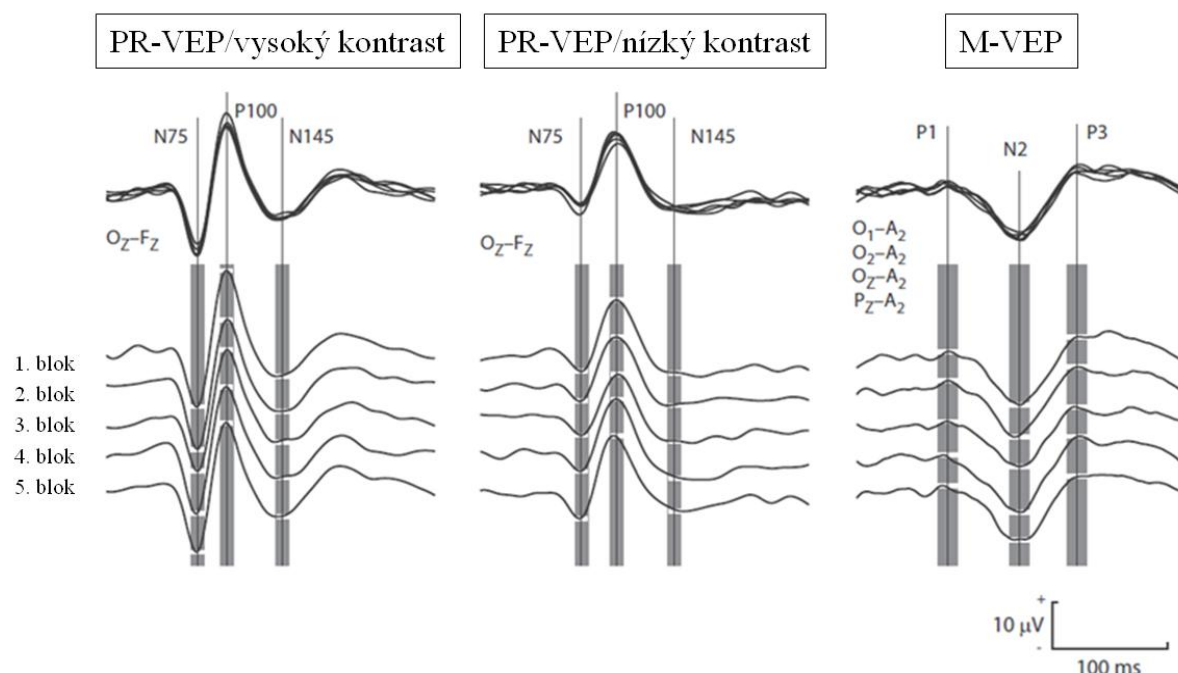
Ke snímání VEP byly užity elektrody O_z , O_1 , O_2 a P_z . Elektroda F_z byla užita jako referenční pro PR-VEP, elektroda A_2 (pravý ušní lalůček) pro M-VEP. Pro minimalizaci vlivu hluku z okolí elektrofyziologické laboratoře bylo u vyšetřovaných subjektů v průběhu snímání VEP použito ušních ucpávek do obou uší (s útlumem 28 dB dle údajů od výrobce). Úroveň spolupráce subjektů v průběhu vyšetření VEP byla kontrolována pomocí kamerového systému, který je součástí elektrofyziologické laboratoře. Celý soubor byl vyšetřen v běžné pracovní době v rozmezí 7–15 hodin.

Celý projekt probíhal v souladu s Helsinskou deklarací (World Medical Association 2004) a byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Každý z účastníků studie byl řádně poučen a podepsal informovaný souhlas s vyšetřením.

3.3.3. Identifikace vrcholů a hodnocení amplitudy VEP

K zajištění zaslepeného hodnocení VEP byla všechna data z primárního vyšetřovacího systému Synergy exportována a analyzována pomocí programu MATLAB (verze 12) (Mathworks, USA). Křivky PR-VEP a M-VEP ze všech 5 bloků byly zobrazeny jako překrývající se křivky ve stejné barvě, aby nebylo možné při hodnocení identifikovat pořadí jednotlivých křivek (reprezentujících 1.–5. blok VEP). Tři hlavní vrcholy VEP (N75, P100 a N145 u PR-VEP; P1, N2 a P3 u M-VEP) byly označeny dle elektrofyziologické praxe a současně s pomocí automatické identifikace (lokální extrém v definovaném intervalu ± 6 ms u PR-VEP a ± 9 ms u M-VEP) v identických místech pro všechny křivky (viz obrázek 2). V případě M-VEP byl ze záznamů z elektrod O_1 , O_2 , O_z a P_z vybrán záznam s nejvyšší amplitudou vrcholu N2 a s nejnižší variabilitou tvaru M-VEP v jednotlivých blocích vzhledem ke známé interindividuální variabilitě lokalizace odpovědí M-VEP (Kuba et al. 2007). Hodnocení VEP bylo prováděno se zaslepením s ohledem na příslušnost subjektu do skupiny (zdraví dobrovolníci versus migrenici resp. skupiny migreniků).

Obrázek 2: Příklad VEP jednoho kontrolního subjektu.



Vysvětlivky: Znázornění principu zaslepeného hodnocení VEP (vysokokontrastní PR-VEP, nízkokontrastní PR-VEP, M-VEP). V horní části jsou překrývající se křivky ze všech pěti bloků, tak jak byly zobrazeny při hodnocení. V dolní části obrázku je pro demonstraci tato překrývající se křivka rozložena na křivky odpovídající jednotlivým blokům. Amplitudy jsou měřeny „peak-to-peak“ (mezivrcholové amplitudy), tedy mezi lokálními extrémy (značeno bílou linií) v intervalu, který je vyznačen šedými pruhy. V případě M-VEP byl pro hodnocení vybrán záznam z jednoho ze čtyř svodů na základě vizuálního hodnocení podle předem daných kritérií (maximální amplituda dominantní N2 odpovědi a co nejvyšší stabilita tvaru křivek reprezentujících bloky VEP). Negativita směrem dolů, pozitivita nahoru.

3.3.4. Statistika

Pokles amplitudy VEP v čase byl hodnocen pomocí dvou přístupů:

- (1) aplikace lineární regrese na hodnoty amplitud jednotlivých subjektů ze všech 5 bloků s výstupem v podobě směrnice – trendu („slope“) popisující lineární pokles nebo případný nárůst amplitudy v čase (v jednotkách $\mu\text{V}/\text{min.}$);
- (2) evaluace poměru mezi amplitudou posledního a prvního bloku (5:1 poměr).

Získané a vypočtené parametry nevykazovaly při užití Lillieforsova testu normální distribuci, a to ani v případě logaritmické transformace, transformace pomocí druhé odmocniny („square root“) či pomocí inverze hodnot. Z tohoto důvodu byly použity neparametrické testy.

Pro statistické vyhodnocení výsledků byl užit oboustranný znaménkový test s cílem

ověřit, zda je lineární trend změny amplitud jednotlivých bloků v rámci jednotlivých skupin statisticky významný. Výsledky byly korigovány pomocí vícenásobného porovnávání (Benjamini a Yekutieli 2001). Porovnání výsledků mezi skupinami bylo provedeno na základě Kruskalova-Wallisova neparametrického testu (neparametrická varianta ANOVA). Byla užita obvyklá prahová statistická významnost ($p = 0,05$).

3.4. Výsledky

Na příkladu VEP jednoho ze zdravých dobrovolníků (obrázek 2) je demonstrována tvorba záznamu obsahujícího křivky ze všech 5 bloků VEP pro zaslepené hodnocení a způsob značení jednotlivých vrcholů VEP. Dynamika mezivrcholových amplitud jednotlivých bloků (od prvního bloku k pátému bloku) při hodnocení v jednotlivých skupinách je graficky znázorněna na obrázku 3. Numerické hodnoty amplitud pro první a pátý blok (a jejich poměr) jsou uvedeny v tabulce 6. Pro definitivní hodnocení byly užity intraindividuální změny amplitud bloků ve vztahu k amplitudě prvního bloku (obrázek 4). Dynamika intraindividuálních změn amplitudy VEP v čase v průběhu zrakové stimulace koresponduje s výsledky udávajícími lineární trend změny („slope“) a poměr bloku 5:1, jak ukazuje tabulka 6. V kontrolní skupině zdravých dobrovolníků byl pozorován signifikantní dekrement v případě devíti parametrů z celkových dvanácti. Nicméně po korekci mnohočetným porovnáváním byly jako jediné významné změny zjištěny parametry lineárních trendů amplitud VEP a poměr amplitud bloku 5:1 (pro P100–N75 a P100–N145 v případě vysokokontrastních PR-VEP) a poměr amplitud bloku 5:1 pro P1–N2 u M-VEP.

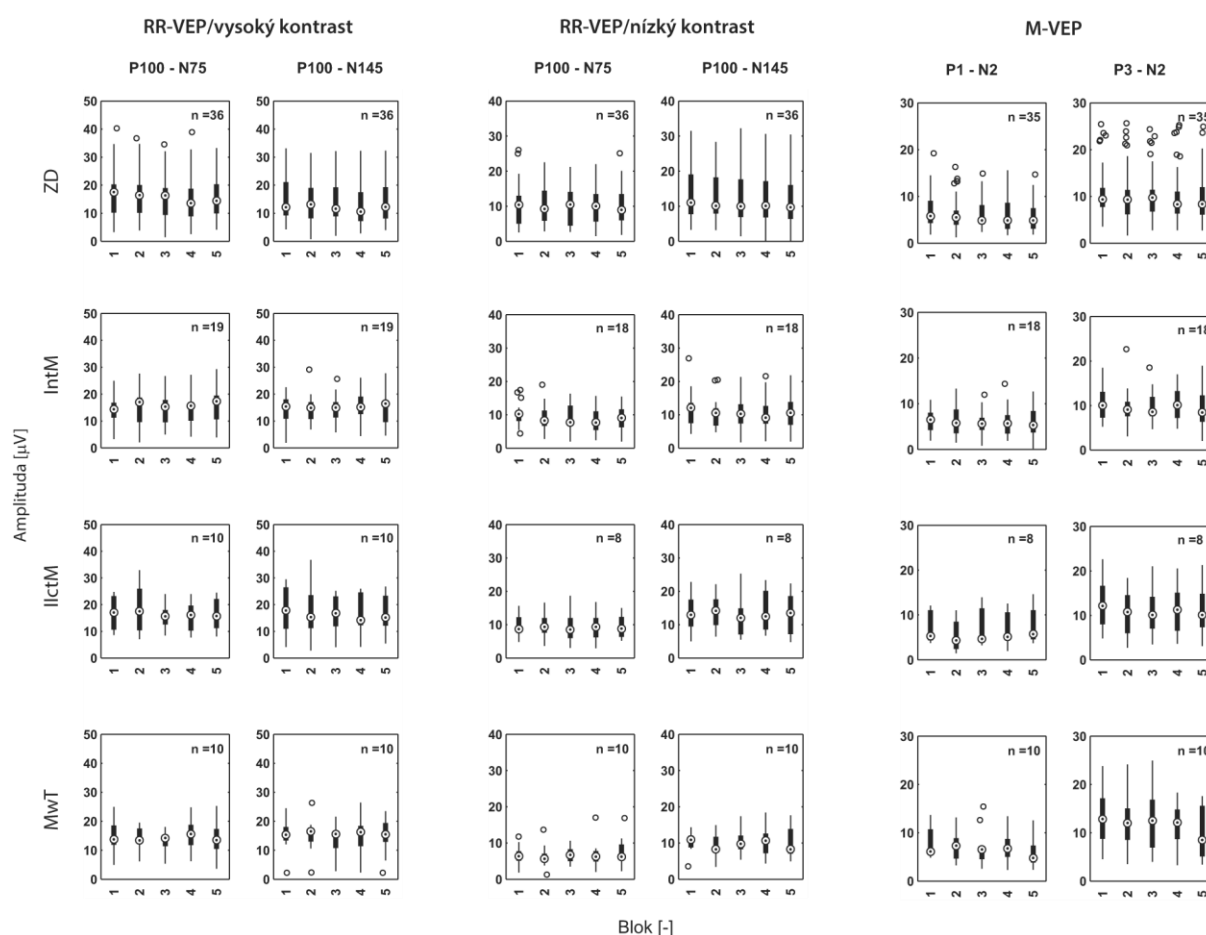
Ve skupině migreniků nebyl pozorován signifikantní lineární trend amplitudy. Kruskalův-Wallisův neparametrický test ale ukázal významný skupinový vliv na lineární trend ve smyslu poklesu (dekrement) pro obě amplitudy (P100–N75: $H(3,71) = 14,30$, $p = 0,003$, P100–N145: $H(3,71) = 12,67$, $p = 0,005$); u vysokokontrastních PR-VEP a u amplitudy P1–N2 u M-VEP ($H(3,67) = 8,83$, $p = 0,032$). Skupinový efekt na poměr amplitudy bloku 5:1 byl zjištěn pouze v případě amplitudy P100–N75 ($H(3,71) = 9,85$, $p = 0,020$) u vysokokontrastních PR-VEP. Použití Tukeyho testu ukázalo, že lineární trend amplitud bloků vysokokontrastních PR-VEP se v jednotlivých skupinách liší.

Z popisných parametrů je zřejmé, že lineární trendy amplitud ve smyslu poklesu (dekrementu) byly výraznější v kontrolní skupině zdravých dobrovolníků (P100–N75 medián [25; 75 percentil]: $-0,7 [-1,4; 0,2]$ $\mu\text{V}/\text{min.}$; P100–N145: $-0,5 [-1,2; 0,0]$ $\mu\text{V}/\text{min.}$) ve srovnání se skupinou IntM (P100–N75: $0,7 [-0,5; 1,5]$ $\mu\text{V}/\text{min.}$, P100–N145: $0,5 [-0,5; 1,3]$ $\mu\text{V}/\text{min.}$), a také se skupinou MwT (P100–N75: $0,0 [-0,5; 0,9]$ $\mu\text{V}/\text{min.}$). Následné („post-hoc“) testy poukázaly na rozdíl mezi dekrementálním lineárním trendem amplitudy P1–N2 při vyšetření M-VEP u kontrolní skupiny zdravých dobrovolníků ($-0,5 [-1,0; 0,0]$ $\mu\text{V}/\text{min.}$) a jeho absencí ve skupině IctM ($0,5 [0,0; 1,1]$ $\mu\text{V}/\text{min.}$). V případě nízkokontrastních PR-VEP nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v jednotlivých vyšetřovaných skupinách. Ve skupině zdravých dobrovolníků byl zjištěn nižší poměr amplitudy P100–N75 bloků 5:1

vysokokontrastních PR-VEP (0,9 [0,9; 1,0]) ve srovnání s výsledky ve skupině IctM (1,1 [0,9; 1,2]). Podobné výsledky byly zjištěny v případě srovnání amplitud P1–N2 u M-VEP zdravých dobrovolníků (0,9 [0,7; 1,0]) a ve skupině IctM (1,1 [0,9; 1,2]). Nebyly však zjištěny žádné signifikantní rozdíly mezi jednotlivými skupinami migreniků.

Vzhledem k tomu, že výsledková část práce obsahuje již statisticky zpracovaná číselná data (vycházející primárně z velikosti amplitud VEP v μV), jsou „surová“ data (křivky VEP) všech subjektů prezentována v příloze (**Příloha 3**).

Obrázek 3: Dynamika mezivrcholových amplitud VEP v čase u jednotlivých skupin v souboru.



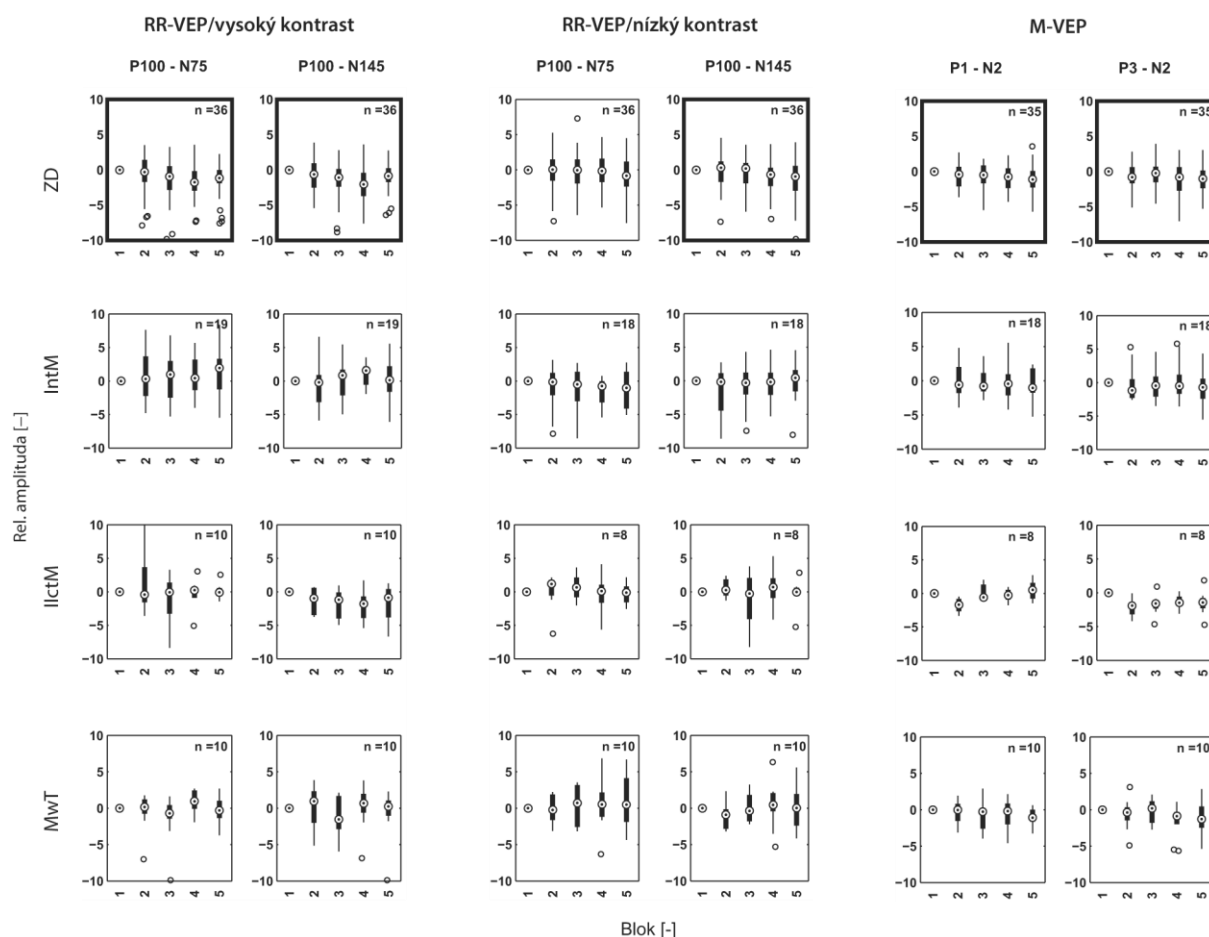
Na obrázku jsou znázorněny nálezy 3 typů VEP (vysokokontrastní PR-VEP, nízkokontrastní PR-VEP a M-VEP) u všech skupin souboru (ZD – zdraví dobrovolníci, IntM – migrenici v interiktálním období, IctM – migrenici v iktálním období, MwT – migrenici s profylaktickou léčbou). Na vertikální ose grafů je amplituda v μV , na horizontální ose pořadí jednotlivých bloků. Sloupce znázorňují amplitudy P100–N75 a P100–N145 (u PR-VEP obou kontrastů) resp. P1–N2 a P3–N2 (u M-VEP). Rozložení amplitudy je vyjádřeno pomocí mediánu (kruh s tečkou) a 25/75 percentilu (černé svislé obdélníky), extrémní datové body jsou vyznačeny plnou čarou a odlehle hodnoty („outliers“) prázdnými kroužky. Počty subjektů (n) odpovídají pouze hodnoceným záznamům (vyřazeny záznamy s artefakty).

Tabulka 6: Výsledky

	amplituda		ZD	IntM	IctM	MwT	
PR-VEP	P100–N75	blok 1	μV	17,6 [10,2; 0,3] <i>n</i> = 36	14,5 [11,3; 16,8] <i>n</i> = 19	17,0 [10,6; 23,2] <i>n</i> = 10	13,8 [11,9;18,9] <i>n</i> = 10
		blok 5	μV	14,4 [10,0; 0,4]	17,4 [10,7; 19,5]	15,7 [11,2; 22,1]	12,5 [10,4; 17,3]
		poměr 5:1		0,9 [0,9; 1,0] <i>p</i> = 0,001	1,1 [0,9; 1,2] <i>p</i> = 0,167	1,0 [0,9; 1,1] <i>p</i> = 1,000	1,0 [0,9; 1,1] <i>p</i> = 1,000
		lineární trend (slope)	μV/min.	-0,7 [-1,4; -1,2] <i>p</i> = 0,001	0,7 [-0,5; 1,5] <i>p</i> = 0,167	0,1 [-0,4; 0,4] <i>p</i> = 1,000	0,0 [-0,5;0,9] <i>p</i> = 1,000
vysoký kontrast	P100–N145	blok 1	μV	12,1 [9,2; 21,1] <i>n</i> = 36	15,4 [10,9; 18,0] <i>n</i> = 19	17,8 [11,0; 26,5] <i>n</i> = 10	15,3 [13,4; 18,0] <i>n</i> = 10
		blok 5	μV	12,3 [8,1; 19,3]	16,5 [9,6; 17,7]	15,2 [12,1; 23,3]	15,5 [12,9; 19,4]
		poměr 5:1		0,9 [0,8; 1,0] <i>p</i> = 0,029	1,0 [0,9; 1,2] <i>p</i> = 1,000	0,9 [0,8; 1,0] <i>p</i> = 0,754	1,0 [1,0; 1,1] <i>p</i> = 1,000
		lineární trend (slope)	μV/min.	-0,5 [-1,2; 0,0] <i>p</i> = 0,004	0,5 [-0,5; 1,3] <i>p</i> = 1,000	-0,4 [-1,9; 0,2] <i>p</i> = 0,754	0,2 [-0,4; 0,6] <i>p</i> = 0,754
PR-VEP	P100–N75	blok 1	μV	10,4 [5,1; 13,0] <i>n</i> = 36	10,3 [8,2; 10,6] <i>n</i> = 18	8,7 [7,5; 12,2] <i>n</i> = 8	6,3 [5,1; 7,7] <i>n</i> = 10
		blok 5	μV	9,0 [6,0;13,5]	9,1 [6,2; 11,6]	8,8 [6,3; 12,3]	6,2 [5,4; 9,6]
		poměr 5:1		0,9 [0,8; 1,1] <i>p</i> = 0,132	0,9 [0,7; 1,1] <i>p</i> = 0,815	1,0 [0,8; 1,1] <i>p</i> = 1,000	1,2 [0,7; 1,7] <i>p</i> = 0,754
		lineární trend (slope)	μV/min.	-0,3 [-1,1; 0,4] <i>p</i> = 0,243	-0,3 [-1,9; 0,9] <i>p</i> = 0,481	-0,0 [-0,5; 0,4] <i>p</i> = 1,000	0,3 [-0,5; 1,5] <i>p</i> = 0,344
nízký kontrast	P100–N145	blok 1	μV	11,0 [7,7; 19,0] <i>n</i> = 36	12,1 [7,5; 13,6] <i>n</i> = 18	12,9 [9,4; 17,5] <i>n</i> = 8	10,9 [8,8; 12,1] <i>n</i> = 10
		blok 5	μV	9,7 [6,4; 16,0]	10,6 [7,0; 13,8]	13,5 [7,2; 18,5]	8,3 [7,1; 13,9]
		poměr 5:1		0,9 [0,7; 1,1] <i>p</i> = 0,065	1,0 [0,8; 1,2] <i>p</i> = 1,000	1,0 [1,0; 1,1] <i>P</i> = 1,000	1,0 [0,8; 1,3] <i>p</i> = 1,000
		lineární trend (slope)	μV/min.	-0,4 [-1,4; 0,3] <i>p</i> = 0,029	0,2 [-1,1; 1,1] <i>p</i> = 0,815	0,0 [-0,2; 0,7] <i>p</i> = 1,000	0,4 [-1,1; 0,8] <i>p</i> = 0,754
M-VEP	P1–N2	blok 1	μV	5,8 [4,8; 9,0] <i>n</i> = 35	6,5 [4,2; 8,0] <i>n</i> = 18	5,3 [4,3; 11,0] <i>n</i> = 8	6,1 [5,4; 10,7] <i>n</i> = 10
		blok 5	μV	4,9 [3,1; 7,5]	5,3 [3,7; 8,4]	5,7 [4,6; 11,1]	4,8 [3,8; 7,3]
		poměr 5:1		0,9 [0,7; 1,0] <i>p</i> = 0,006	0,9 [0,6; 1,3] <i>p</i> = 0,481	1,1 [0,9; 1,2] <i>p</i> = 0,727	0,8 [0,8; 1,1] <i>p</i> = 0,344
		lineární trend (slope)	μV/min.	-0,5 [-1,0; 0,0] <i>p</i> = 0,017	-0,5 [-0,8; 0,7] <i>p</i> = 0,815	0,5 [0,0; 1,1] <i>p</i> = 0,289	-0,3 [-0,7; 0,0] <i>p</i> = 0,344
	P3–N2	blok 1	μV	9,4 [7,7; 11,8] <i>n</i> = 35	10,0 [7,3; 13,1] <i>n</i> = 18	12,1 [8,0; 16,7] <i>n</i> = 8	12,8 [8,8; 17,1] <i>n</i> = 10
		blok 5	μV	8,4 [6,1; 12,0]	8,4 [6,4; 12,3]	10,1 [7,4; 14,9]	8,5 [5,1; 15,6]
		poměr 5:1		0,9 [0,8; 1,0] <i>p</i> = 0,041	0,9 [0,7; 1,1] <i>p</i> = 0,815	0,9 [0,7; 1,0] <i>p</i> = 0,070	0,9 [0,8; 1,0] <i>p</i> = 0,344
		lineární trend (slope)	μV/min.	-0,5 [-1,1; 0,1] <i>p</i> = 0,090	-0,3 [-1,0; 0,7] <i>p</i> = 0,238	-0,5 [-0,8; 0,0] <i>p</i> = 0,289	-0,8 [-0,9; 0,0] <i>p</i> = 0,344

Tabulka obsahuje medián, interkvartilový interval amplitudy a deskriptory změny amplitudy v čase (poměr 5:1 a lineární trend amplitudy – slope) u 3 typů VEP (vysokokонтрастní PR-VEP, nízkokонтрастní PR-VEP a M-VEP) u všech skupin souboru (ZD – zdraví dobrovolníci, IntM – migrenici v interiktálním období, IctM – migrenici v iktálním období, MwT – migrenici s profylaktickou léčbou). Barevně vyznačené hodnoty (modře a červeně) dosáhly statistické významnosti, avšak pouze červeně vyznačené hodnoty dosáhly statistické významnosti při korigovaném vícenásobném porovnávání. Počty subjektů (*n*) odpovídají pouze hodnoceným záznamům po vyřazení záznamů s artefakty.

Obrázek 4: Dynamika mezivrcholových amplitud VEP vztažená k amplitudě 1. bloku.



Obrázek ukazuje dynamiku změny amplitud P100–N75 a P100–N145 (u vysokokontrastních a nízkokontrastních PR-VEP) resp. P1–N2 a P3–N2 u M-VEP ve vztahu k prvnímu bloku VEP. Na vertikální ose grafů je parametr lineárního trendu amplitudy (slope) v $\mu V/min.$, na horizontální ose pořadí jednotlivých bloků. Sloupce znázorňují lineární trend amplitudy (slope) pro amplitudu P100–N75 a P100–N145 (u PR-VEP obou kontrastů) resp. P1–N2 a P3–N2 (u M-VEP). Rozložení zešíkmení je vyjádřeno pomocí mediánu (kruh s tečkou) a 25/75 percentilu (černé svislé obdélníky), extrémní datové body jsou vyznačeny plnou čarou a odlehlé hodnoty („outliers“) prázdnými kroužky. Statisticky významné změny lineárního trendu amplitudy (slope) jsou vyznačeny pomocí tučného orámování. Hodnoty jednotlivých parametrů jsou detailně uvedeny v tabulce 6. Počty subjektů (n) odpovídají pouze hodnoceným záznamům po vyřazení záznamů s artefakty.

4. Diskuze

Při kritické analýze studií s VEP uvedených v literárním přehledu jsou patrné některé metodologické nedostatky. Ohraničení interiktálního období u některých prací (Schoenen et al. 1995, Áfra et al. 1998) bylo jen z jedné strany (vyšetření PR-VEP bylo provedeno 5 a více dnů po poslední atace migrény), nebyl ale nijak kontrolován výskyt ataky migrény po elektrofyziologickém vyšetření. V tomto směru se autoři v následujících studiích poučili a interiktální období ohraničili ve většině případů 3 dny před a po atace migrény s kontrolou po vyšetření PR-VEP (Oelkers et al. 1999; Áfra et al. 2000; Sand a Vingen 2000; Judit et al. 2000; Bohotin et al. 2002). Těsně před atakou migrény byla totiž zjištěna „normální“ habituace (Judit et al. 2000).

Diskrepance ve výsledcích elektrofyziologických studií je možné hledat také v nesourodosti subjektů v souborech (migreniků i zdravých dobrovolníků). Potenciálními faktory ve vztahu k parametrům VEP jsou věk, charakteristiky migrény (délka trvání, počet atak apod.), faktory migrenózního cyklu (definice interiktálního období), fáze menstruačního cyklu u žen atd. Další faktory ovlivňující výsledky souvisejí s rozdílnou metodikou ve studiích (v případě VEP parametry stimulace jako je velikost čtverců a kontrast, počet odpovědí v jednotlivých blocích, způsob hodnocení).

Otázka, zda je mozek migreniků hyperexcitabilní nebo hypoexcitabilní, je poněkud zavádějící. Mozek migreniků je pravděpodobně hyperresponzibilní. Facilitační nebo inhibiční faktory mohou mít u migreniků odlišnou odezvu než je tomu u zdravých dobrovolníků. Ve zmíněných studiích bylo také opomíjeno profylaktické užívání magnézia u migreniků, přestože vyšší hladiny magnézia vedly ke snížení amplitudy PR-VEP (Köseoglu 2008). Vyšší hladiny estrogenů (např. v rámci kolísání při menstruačním cyklu nebo při hormonální terapii) korespondují s vyšší amplitudou PR-VEP (Yilmaz et al. 1998, 2000). Medikace betablokatory (Sándor et al. 2000a) a fluoxetinem (Ozkul et al. 2002) vedla k úpravě deficitu habituace PR-VEP u migreniků.

Na základě výsledků elektrofyziologických studií u migrény byla vyslovena teorie funkční thalamo-kortikální diskonekce (dysrytmie) u migrény. Pro migrénu je charakteristické kolísání funkčního stavu centrálního nervového systému, se kterým korespondují elektrofyziologické změny. Pravděpodobný specifický elektrofyziologický korelát migrény (deficit habituace evokovaných odpovědí) v preiktální a iktální fázi migrény mizí. Deficit habituace byl u migrény v interiktální fázi opakovaně popsán napříč různými modalitami evokovaných odpovědí původem

z kortexu, ale také na úrovni mozkového kmene (blink reflex).

Abnormní zpracování senzitivních a sensorických podnětů centrálním nervovým systémem u migrény má pravděpodobně patofyziologický význam. „Přestimulování“ (overload) množstvím podnětů v důsledku nefungující fyziologické ochrany, kterou mechanismus habituace zřejmě představuje, může vést ke spouštění paroxysmální neuronální aktivity („CSD-like fenomén“) přímo nebo cestou vyčerpání energetických rezerv v neuronálních strukturách (Stankewitz a May 2009). Navíc zvýšená energetická spotřeba kortexu u migrény je dávana do souvislosti se zjišťovanou lehkou kognitivní dysfunkcí (Magis et al. 2007).

Na druhou stranu deficit habituace nelze považovat za zcela specifický pro migrénu. Byl zjištěn i u jiných onemocnění – např. u tinitu (Walpurget et al. 2003), schizofrenie (Meincke et al. 2004), Parkinsonovy nemoci (Schestatsky et al. 2007), fotosenzitivní epilepsie (Brazzo et al. 2011) nebo u bolestí zad (Fann et al. 2005). Alespoň v některých z těchto případů je možné deficit habituace považovat za korelát chronicity onemocnění a mohl by být projevem senzitivizace.

Cyklické změny ve smyslu střídání deficitu habituace a „normální“ habituace ale nebyly nalezeny u žádného jiného onemocnění nebo stavu – jedná se zřejmě o skutečný elektrofyziologický korelát specifický pro epizodickou migrénu. Maximální deficit habituace byl konstatován v řádu dnů před atakou migrény (při užití CNV, P300) (Kropp a Gerder 1998; Evers et al. 1999).

Abnormní thalamokortikální projekce, které vedou k nižší preaktivační úrovni kortexu a odpovídají za deficit habituace, jsou pravděpodobně serotoninergní (Ferrari et al. 1989). Nižší serotoninergní transmise spolu s vyčerpáním energetických rezerv vede k narušení metabolické homeostázy a pravděpodobně k aktivaci serotoninergních neuronů v mozkovém kmeni (raphe nuclei) (Ferrari et al. 1989).

Jakkoliv je do sebe zapadající interpretace výsledků elektrofyziologických nálezů přitažlivá, nelze opomenout pochybnosti, které působí protichůdné či jinak kontroverzní výsledky v celé řadě případů. Jedná se především o studie, ve kterých nebyl zjištěn deficit habituace v interiktálním období u migrény (Oelkers et al. 1999; Sand a Vingen 2000; Oelkers-Ax et al. 2005; Sand et al. 2008, 2009; Omland et al. 2013).

Příměs migreniků v iktální fázi nebo ve fázi těsně před rozvojem bolestí hlavy při nedůsledném ohraničení a kontrole interiktálního období by nepochybně ovlivnila výsledky ve skupině migreniků zdánlivě v interiktální fázi směrem k vymizení deficitu

habituační. Na kortikální excitabilitu má vliv velké množství faktorů (únava, pozornost, emoční stav atd.), které jistě mohou ovlivnit amplitudu odpovědi i její habituaci při protražované aplikaci podnětu. Řadu těchto faktorů prakticky nelze eliminovat. Nelze postihnout dost dobře ani směr, kterým by na výsledky elektrofyziologických studií mohly tyto faktory působit. Z výsledků studií není zcela jasné, jaký vliv na sledované parametry má trvání migrény, frekvence atak apod. Nicméně pro srovnávání výsledků studií se ukazuje jako nezbytné alespoň co nejlépe definovat soubory subjektů z hlediska těchto faktorů a klinických charakteristik.

V neposlední řadě mohou být výsledky elektrofyziologických studií u migrény ovlivněny subjektivním faktorem při hodnocení experimentátorem. Především u hodnocení amplitud evokovaných odpovědí, pokud vyšetřující zná pořadí jednotlivých bloků odpovědí, může být při značení vrcholů v záznamech s vyšší variabilitou křivky (jak tomu bývá právě v případě hodnocení habituace pomocí bloků s menším počtem evokovaných odpovědí) ovlivněn znalostí očekávané změny. Práce, která jako první použila zaslepené hodnocení, paradoxně deficit habituace u migrény v interiktální fázi neprokázala (Omland et al. 2013).

Elektrofyziologické studie u migrény jsou stále aktuálním tématem s řadou otázek, na které bude potřeba v budoucnu odpovědět. Kritika užití termínu habituace ve studiích s kortikálními evokovanými potenciály (Bednář et al. 2014) vychází z toho, že není respektována definice habituace ve smyslu odlišení od senzitivní/senzorické adaptace a únavy.

Zajímavé je, že deficit habituace byl nalezen výraznější ve stresu (Siniatchkin et al. 2006b), a také v období předcházející menstruaci (de Tommaso et al. 2009) – to ukazuje na nutnost eliminace těchto faktorů v elektrofyziologických studiích s habituací u migrény.

Nálezy u pacientů s chronickou migrénou, kteří byli úspěšně profylaktickou léčbou převedeni zpět k epizodickým bolestem hlavy, se změnily z „normální“ habituace směrem k potenciaci (Chen et al. 2012). Chronickou migrénu lze tedy z neurofyziologického hlediska pro podobné charakteristiky chápat jako „nikdy nekončící ataku“ (Coppola et al. 2012). Zdá se, že se i v případě chronické migrény jedná o specifický fenomén, neboť v případě MOH deficit habituace nalezen nebyl (Coppola et al. 2010a).

Diskuze k vlastním výsledkům experimentální práce

V žádné skupině migreniků (IntM, IctM a MwT) nebyl zjištěn signifikantní dekrement v žádném parametru při vyšetření všech tří typů VEP, zatímco u zdravých dobrovolníků alespoň v některých parametrech VEP byl signifikantní dekrement nalezen. To obecně podporuje tezi, že nedostatečný dekrement velikosti odpovědi na opakovanou stimulaci představuje elektrofyziologickou charakteristiku migrény.

Při statistickém srovnávání mezi jednotlivými skupinami byl shledán signifikantní pokles amplitud N75–P100 a P100–N145 vysokokontrastních PR-VEP zdravých dobrovolníků ve srovnání se skupinou IctM. Současně byl zjištěn signifikantní rozdíl mezi zdravými dobrovolníky a skupinou IctM v případě M-VEP. Byl zjištěn dekrement amplitudy N1–P1 u zdravých dobrovolníků, ale chyběl u IctM. To je v rozporu s nálezy dekrementu velikosti odpovědi („normalizace habituace“) v průběhu iktální fáze migrény (Judith et al. 2000). Nepřítomnost dekrementu amplitudy ve skupině IctM by mohla být vysvětlena širším časovým ohraničením iktálního období (3 dny před a 3 dny po atace bolestí hlavy) ve srovnání s designem některých předchozích studií (Judith et al. 2000; Coppola et al. 2013). Naproti tomu hlavním smyslem časového ohraničení bylo spolehlivě diferencovat interiktální periodu epizodické migrény, podobně jako u mnohých jiných studií (Áfra et al. 2000b; Ozkul a Bozlar 2002; Fumal et al. 2006; Coppola et al. 2010).

Definice interiktální periody nemůže přesně odrážet realitu cyklických neurogenních změn v individuálním případě u migrény, což představuje obecnou limitaci přesné diferenciace fází migrenózního cyklu v experimentu. Optimální pro budoucí studie by byla tvorba podskupin migreniků podle zcela individuálního zhodnocení fáze migrenózního cyklu na základě frekvence a trvání atak migrény.

Nízkokontrastní podnět se jeví oproti vysokokontrastnímu jako méně významný – lze tedy teoreticky při jeho aplikaci předpokládat snadnější a výraznější habituaci (Thompson 2009). Oproti očekávání však nebyl při nízkokontrastních PR-VEP nalezen statisticky významný dekrement amplitudy VEP v žádné vyšetřované skupině, dokonce ani u zdravých dobrovolníků. Pravděpodobné vysvětlení tohoto nálezu souvisí s nižší amplitudou a vyšší variabilitou tvaru VEP při užití podnětu o nižším kontrastu.

Výsledky dále ukazují na menší (byť signifikantní) dekrement M-VEP ve srovnání s vysokokontrastními PR-VEP, nejspíše v důsledku celkově nižší amplitudy M-VEP. To, že nebyl nalezen signifikantní dekrement amplitudy P1–N2 při vyšetření M-VEP u zdravých dobrovolníků (amplituda byla 5,8 [4,3; 9,0] μ V, pro srovnání amplituda P100–N75

u vysokokontrastních PR-VEP byla 17,6 [10,2; 20,3] μ V) by mohlo souviset s tím, že vyšší kontrast může stabilizovat amplitudu následných M-VEP (Kubová et al. 1995). Výše uvedené nálezy jsou do určité míry kontroverzní vůči teoretickému předpokladu, že repetitivní aplikace významnějších (intenzivních) podnětů vyvolá habituaci s menší pravděpodobností (Rankin et al. 2009).

V úvodu k experimentální části byl zmíněn předpoklad alterace zpracování pohybového podnětu u migreniků v extrastriálních oblastech jako je V5 nebo V3a u migreniků (McKendrick a Badcock 2004; Granziera et al. 2006; McKendrick et al. 2006; Webster et al. 2011). Při M-VEP se dominantní vrchol N2 nachází právě v oblastech V5 a V3a a v laterálních okcipitálních oblastech (Pitzalis et al. 2012), proto dekrement vrcholu N2 při dlouhodobé stimulaci by teoreticky mohl rovněž podporovat hypotézu o dysfunkci zpracování pohybového podnětu u migrény. Na druhou stranu nelze tento efekt považovat za specifický pro pohybový podnět, neboť dekrement byl pozorován také v případě PR-VEP.

Nedávná studie (Shepherd et al. 2012) nezjistila poruchu percepce pohybového zrakového podnětu, ale narušení senzitivity na kontrast u migreniků. V tomto ohledu výsledky předkládaného experimentu nemohou teorii selektivního narušení senzitivity ke kontrastu u migreniků podpořit.

Ve srovnání s nedávno provedenou studií (Omland et al. 2013), která zjistila odlišné výsledky (nebyl konstatován deficit dekrementu/habituace u migreniků), v této práci ve skupině IntM byl větší podíl mužů, vyšší průměrný věk, horší vizus a signifikantně těžší průběh (delší průběh migrény, vyšší počet atak migrény a delší trvání atak). Navíc byla ve výše citované studii užita jiná definice interiktálního období (48 h před a po atace migrény) místo 72 h v předkládaném experimentu.

Přestože řada charakteristik designu studie měla eliminovat jiné faktory dekrementu velikosti odpovědi (relativně krátké trvání stimulace, užití různých kontrastů, náhodný směr pohybu v případě pohybového podnětu apod.), je přesto obtížné hovořit o habituaci. Hlavní limitací designu studie v tomto ohledu je, že nebyl aplikován dishabituační podnět, který je pro odlišení habituace od jiných dekrementačních vlivů nezbytný (Rankin et al. 2009). Tato limitace je ale společná všem doposud provedeným elektrofyziologickým studiím, které se týkaly hodnocení habituace u migrény. Na druhou stranu výsledky experimentu neobsahují žádné důkazy pro teorii, že zjištěný dekrement u zdravých dobrovolníků (a deficit tohoto dekrementu u migreniků) se netýká procesu habituace.

Vysoká senzitivita VEP (s možností zachycení změny amplitudy v řádu desetin μ V

jako reakci na protrahovanou stimulaci) a nízká specifita (možnost současného působení různých vlivů na velikost odpovědi) představují obecně další limitace využití VEP v experimentu.

Je otázkou, zda právě nejrůznější endogenní a exogenní vlivy působící na úroveň aktivity nebo dráždivosti centrálního nervového systému nepřispěly k rozporupným výsledkům elektrofyziologických studií u migrény více než metodologické rozdíly. Může se jednat o vliv únavy (Kremláček et al. 2007) nebo úroveň bdělosti či pozornosti (Torriente et al. 1999).

Zdá se, že genetický fenotyp může být považován za determinující také pro elektrofyziologickou odezvu na opakovaný podnět, a to nejen u migreniků, ale pravděpodobně i u zdravých dobrovolníků, pokud mají v rodinné anamnéze migrénu nebo epilepsii (Sándor et al. 2000b; Siniatchkin et al. 2000a, 2000b). V tomto kontextu lze teoreticky za limitaci experimentu považovat absenci vyloučení rodinné anamnézy migrény nebo epilepsie u zdravých dobrovolníků, přestože výsledky tomuto vlivu nijak nenasvědčují.

5. Závěry

5.1. Splnění cílů disertační práce

- (1) Podařilo se vypracovat metodiku VEP, která v podmínkách neurofyziologické laboratoře umožňuje hodnocení vývoje amplitudy evokované odpovědi v čase na různé typy stimulace (reverzační podnět s vysokým a nízkým kontrastem, pohybový podnět) v průběhu 2,5 minut. Různé typy stimulace VEP současně umožňují studování různých částí zrakové dráhy a zrakového kortexu (primární zraková kůra, extrastriální oblasti). Inovace metodiky spočívá v tom, že umožňuje získat data, která jsou velmi pravděpodobně elektrofyziologickým korelátem konkrétního neurobiologického mechanismu (habituační).
- (2) Výsledky předkládané experimentální práce podpořily existenci deficitu dekrementu velikosti elektrofyziologické odezvy na protražovanou zrakovou stimulaci (pravděpodobně deficitu habituační) u migrény v interiktální fázi. Nebyla zjištěna předpokládaná „normální“ habituační ve skupině migreniků v iktální fázi a na profylaktické léčbě – možná vysvětlení jsou diskutována v předchozí kapitole 6. Experimentální práce přinesla relativně jednoduchý algoritmus, který může být využit pro zaslepené hodnocení.
- (3) Deficit dekrementu VEP byl pozorován při použití stimulačního podnětu s vysokým kontrastem v případě PR-VEP a při reakci na začátek pohybu v případě pohybového podnětu (M-VEP). Tím bylo prokázáno, že alterace zpracování zrakového podnětu u migrény není vázána pouze na primární senzorické oblasti (primární zrakový kortex), ale také na sekundární kortikální oblasti (extrastriální zrakový kortex).

V souvislosti s otázkou plnění cílů disertační práce se nabízí navíc otázka na event. využití předkládané metodiky VEP v běžné klinické praxi. V tomto smyslu je třeba se jednoznačně vyjádřit, že metodika VEP pro hodnocení vývoje amplitudy v čase v klinické praxi nemá využití a je svým charakterem předurčena pro experimentální využití v neurofyziologii (umožňuje studovat neuronální mechanismy korespondující až se synaptickou úrovní). Využívá statistické vyhodnocení velice malých změn amplitudy (v řádu procent) určitým směrem v souboru subjektů. Využití v individuálním hodnocení brání vysoká interindividuální a intraindividuální variabilita VEP. V případě migrény navíc na elektrofyziologický test, který by byl vysoce specifický, není poptávka – diagnózu migrény lze s vysokou pravděpodobností stanovit na základě klinického obrazu (diagnostických kritérií) a negativitu radiologických zobrazovacích vyšetření mozku.

5.2. Doporučení pro elektrofyziologické studie týkající se habituace na zrakové podněty u migrény

- (1) Preferovat repetitivní vizuální stimulaci s vyšetřováním VEP v blocích zprůměrněných odpovědí (význam pro hodnocení dekrementu odpovědi/habituace).
- (2) Aplikovat různé parametry stimulace (vyšší versus nižší kontrast, vyšší versus nižší frekvence stimulace). Zařadit do stimulačního protokolu dishabituální podnět (např. vizuální podnět vyžadující kognitivní výkon, záblesk, barevný podnět apod.) a hodnotit dekrement odpovědi před a po dishabituálním podnětu – význam pro definici habituace resp. diferenciaci jiných složek dekrementální odpovědi (senzorická adaptace, adaptace na kontrast, únava).
- (3) Využívat různé druhy vizuální stimulace (strukturální reverzační podnět, pohybový podnět) – význam pro aktivaci různých částí zrakového kortexu (primární zraková kůra, extrastriální oblasti zrakového kortexu).
- (4) Preferovat krátký celkový čas vyšetření (prevence poklesu pozornosti, vlivu únavy).
- (5) Preferovat co nejnižší počet odpovědí v jednotlivých blocích (s ohledem na kvalitu záznamu po zprůměrnění) – minimum je pravděpodobně 50–60 odpovědí, nutno vyloučit větší podíl vyřazených odpovědí (hodnotit pouze odpovědi bez artefaktů). Vyšetřovat dostatečný počet bloků VEP – 5 bloků se jeví dostatečných (největší dekrementální odpověď/habituaci lze očekávat mezi 1.–5. blokem, případně mezi 2.–5. blokem).
- (6) Zaměřit se na vyšetřování s respektováním fáze migrenózního cyklu (iktální/interiktální) včetně individuálních kritérií, důsledná kontrola výskytu bolestí hlavy po vyšetření VEP (telefonický kontakt se subjektem).
- (7) Maximálně se snažit o vyloučení vlivů v průběhu vyšetření VEP, které by mohly být potenciálními nechtěnými dishabituálními podněty v neurofyziologické laboratoři a okolí (hluk, zvuky – např. telefon, dyskomfort v rámci polohy při vyšetření apod.).
- (8) Vyloučit z kontrol subjekty s rodinnou anamnézou migrény a epilepsie.
- (9) Snažit se o vyloučení faktorů s potenciálem ovlivnění kortikálních funkcí v době vyšetření a před vyšetřením (spánková deprivace, užívání léků, užívání alkoholu a kofeinu v době před vyšetřením, vyšetření ve stejné denní době – možný vliv diurnálních rytmů, vyšetření žen ve stejné fázi menstruačního cyklu, vyloučit stres nebo jiný intenzivnější emoční stav atd.).
- (10) Při hodnocení minimalizovat subjektivní vlivy, využívat metod zaslepeného hodnocení (zaslepení příslušnosti subjektů do skupin – zdraví dobrovolníci versus migrenici, jednotlivé podskupiny migreniků, zaslepení křivek VEP reprezentujících jednotlivé bloky).

6. Použitá literatura

- ABE, Y.; KUROIWA, Y. Amplitude asymmetry of hemifield pattern reversal VEPs in healthy subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1990, 77(2), 81–85.
- ADAMI, A.; ROSSATO, G.; CERINI, R.; THIJS, V. N.; POZZI-MUCELLI, R.; ANZOLA, G. P.; DEL SETTE, M.; FINOCCHI, C.; MENEGHETTI, G.; ZANFERRARI, C.; SAM STUDY GROUP. Right-to-left shunt does not increase white matter lesion load in migraine with aura patients. *Neurology*, 2008, 71(2), 101–107.
- ÁFRA, J.; AMBROSINI, A.; GENICOT, R.; ALBERT, A.; SCHOENEN, J. Influence of colors on habituation of visual evoked potentials in patients with migraine with aura and in healthy volunteers. *Headache*, 2000a, 40(1), 36–40.
- ÁFRA, J.; CECCHINI, A. P.; DE PASQUA, V.; ALBERT, A.; SCHOENEN, J. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. *Brain*, 1998, 121(2), 233–241.
- ÁFRA, J.; CECCHINI, A. P.; SÁNDOR, P. S.; SCHOENEN, J. Comparison of visual and auditory evoked cortical potentials in migraine patients between attacks. *Clin Neurophysiol*, 2000b, 111(6), 1124–1129.
- ÁFRA, J.; MASCIA, A.; GÉRARD, P.; MAERTENS DE NOORDHOUT, A.; SCHOENEN, J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol*, 1998b, 44(2), 209–215.
- AKTEKIN, B.; YALTKAYA, K.; OZKAYNAK, S.; OGUZ, Y. Recovery cycle of the blink reflex and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in migraine and tension-type headache. *Headache*, 2001, 41(2), 142–149.
- ALOISI P.; MARRELLI, A.; PORTO, C.; TOZZI, E.; CERONE, G. Visual evoked potentials and serum magnesium levels in juvenile migraine patients. *Headache*, 1997, 37(6), 383–385.
- AMBROSINI, A.; MAGIS, D.; SCHOENEN, J. Migraine – clinical neurophysiology. *Handb Clin Neurol*, 2010, 97, 275–293.
- ANTAL, A.; ARLT, S.; NITSCHKE, M. A.; CHADAIDE, Z.; PAULUS, W. Higher variability of phosphene thresholds in migraineurs than in controls: a consecutive transcranial magnetic stimulation study. *Cephalalgia*, 2006, 26(7), 865–870.
- ANTAL, A.; POLANIA, R.; SALLER, K.; MORAWETZ, C.; SCHMIDT-SAMOA, C.; BAUDEWIG, J.; PAULUS, W.; DECHENT, P. Differential activation of the middle-temporal complex to visual stimulation in migraineurs. *Cephalalgia*, 2011, 31(3), 338–345.
- ASHKENAZI, A.; MUSHTAQ, A.; YANG, I.; OSHINSKY, M. L. Ictal and interictal phonophobia in migraine: a quantitative controlled study. *Cephalalgia*, 2009, 29(10), 1042–1048.
- AURORA, S.K.; AHMAD, B.K.; WELCH, K.M.; BHARDHWAJ, P.; RAMADAN, N. M. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of visual cortex in migraine. *Neurology*, 1998, 50(4), 1105–1110.
- AURORA, S. K.; CAO, Y.; BOWYER, S. M.; WELCH, K. M. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache*, 1999, 39(7), 469–476.
- AURORA, S.K.; WELCH, K. M.; AL-SAYED, F. The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia*, 2003, 23(4), 258–263.
- AVITABILE, T.; LONGO, A.; CARUSO, S.; GAGLIANO, C.; AMATO, R.; SCOLLO, D.; LOPES, R.; PULVIRENTI, L.; TOTO, L.; TORRISI, B.; AGNELLO, C. Changes in visual evoked potentials during the menstrual cycle in young women. *Curr Eye Res*, 2007, 32(11), 999–1003.
- BACKUS, B. T.; FLEET, D. J.; PARKER, A. J.; HEEGER, D. J. Human cortical activity correlates with stereoscopic depth perception. *J Neurophysiol*, 2001, 86(4), 2054–2068.

- BACH, M. The Freiburg visual acuity test-variability unchanged by post-hoc reanalysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245(7), 965–971.
- BANK, J.; BENSE, E.; KIRALY, C. The blink reflex in migraine. *Cephalalgia*, 1992, 12(5), 289–292.
- BARRETT, G.; BLUMHARDT, L.; HALLIDAY, A. M.; HALLIDAY, E.; KRISS, A. Proceedings: Paradoxical reversal of lateralization of the half-field pattern-evoked response with monopolar and bipolar electrode montages. *J Physiol*, 1976, 258(2), 63–64P.
- BATTELLI, L.; BLACK, K. R.; WRAY, S.H. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology*, 2002; 58(7), 1066–1069.
- BEDNÁŘ, M.; KREMLÁČEK, J.; KUBOVÁ, Z.; TALÁB, R. Význam a limitace zrakových evokovaných potenciálů ve studiu patofyziologie migrény. *Cesk Slov Neurol N*, 2013a, 76/109(2), 162–167.
- BEDNÁŘ, M.; KREMLÁČEK, J.; KUBOVÁ, Z.; TALÁB, R. Habituační je významnější na pohybový podnět ve srovnání s reverzačním podnětem – pilotní studie. *Cesk Slov Neurol N*, 2013b, 76/109(2), 169–174.
- BEDNÁŘ, M.; KUBOVÁ, Z.; KREMLÁČEK, J. Lack of visual evoked potentials amplitude decrement during prolonged reversal and motion stimulation in migraineurs. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(6), 1223–1230.
- BENJAMINI, Y.; YEKUTIELI, D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Ann Stat*, 2001, 29(4), 1165–1188.
- BENTLEY, D. E.; DERBYSHIRE, S. W.; YOE, P. D.; JONES, A. K. Caudal cingulate cortex involvement in pain processing: an interindividual laser evoked potential source localisation study using realistic head models. *Pain*, 2003, 102(3), 265–271.
- BIRBAUMER, N.; ELBERT, T.; CANAVAN, A. G.; ROCKSTROH, B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol Rev*, 1990, 70(1), 1–41.
- BLAU, J. N. Resolution of migraine attacks: sleep and the recovery phase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1982, 45(3), 223–226.
- BOCKER, K.B.; TIMSIT-BERTHIER, M.; SCHOENEN, J.; BRUNIA, CH. Contingent negative variation in migraine. *Headache*, 1990, 30(9), 604–609.
- BOHOTIN, V.; FUMAL, A.; VANDENHEEDE, M.; GÉRARD, P.; BOHOTIN, C.; MAERTENS DE NOORDHOUT, A.; SCHOENEN, J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain*, 2002, 125(4), 912–922.
- BOHOTIN, V.; FUMAL, A.; VANDENHEEDE, M.; BOHOTIN, C.; SCHOENEN, J. Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil. *Cephalalgia*, 2003, 23(4), 264–270.
- BOLAY, H.; REUTER, U.; DUNN, A. K.; HUANG, Z.; BOAS, D. A.; MOSKOWITZ, M. A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*, 2002, 8(2), 136–142.
- BOUCHELET, I.; COHEN, Z.; CASE, B.; SÉGUÉLA, P.; HAMEL, E. Differential expression of sumatriptan-sensitive 5-hydroxytryptamine receptors in human trigeminal ganglia and cerebral blood vessels. *Mol Pharmacol*, 1996, 50(2), 219–223.
- BOULLOCHE, N.; DENUÉLLE, M.; PAYOUX, P.; FABRE, N.; TROTTER, Y.; GÉRAUD, G. Photophobia in migraine: an interictal PET study of cortical hyperexcitability and its modulation by pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(9), 978–984.
- BOWYER, S. M.; MASON, K. M.; MORAN, J. E.; TEPLY, N.; MITSIAS, P. D. Cortical hyperexcitability in migraine patients before and after sodium valproate treatment. *J Clin Neurophysiol*, 2005, 22(1), 65–67.
- BOWYER, S. M.; AURORA, S. K.; MORAN, J. E.; TEPLY, N.; WELCH, K. M. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura.

Ann Neurol, 2001, 50(5), 582–587.

BRAZZO, D.; DI LORENZO, G.; BILL, P.; FASCE, M.; PAPALIA, G.; VEGGIOTTI, P.; SERI, S. Abnormal visual habituation in pediatric photosensitive epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(1), 16–20.

BRIGHINA, F.; COSENTINO, G.; VIGNERI, S.; TALAMANCA, S.; PALERMO, A.; GIGLIA, G.; FIERRO, B. Abnormal facilitatory mechanisms in motor cortex of migraine with aura. *Eur J Pain*, 2011, 15(9), 928–935.

BRIGHINA, F.; PIAZZA, A.; DANIELE, O.; FIERRO, B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, 2002, 145(2), 177–181.

BRINCIOTTI, M.; GUIDETTI, V.; MATRICARDI, M.; CORTESI, F. Responsiveness of the visual system in childhood migraine studied by means of VEPs. *Cephalalgia*, 1986, 6(3), 183–185.

BROWN, M. W.; XIANG, J. Z. Recognition memory: neuronal substrates of the judgement of prior occurrence. *Prog Neurobiol*, 1998, 55(2), 149–189.

BRUESCH, S. R.; AREY, L. B. The number of myelinated and unmyelinated fibers in the optic nerve of vertebrates. *J Comp Neurol*, 1942, 77(3), 631.

BURSTEIN, R.; YAMAMURA, H.; MALICK, A.; STRASSMAN, A. M. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol*, 1998, 79(2), 964–982.

BURSTEIN, R.; YARNITSKY, D.; GOOR-ARYEH, I.; RANSIL, B. J.; BAJWA, Z. H. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*, 2000, 47(5), 614–624.

CAO, Y.; AURORA, S. K.; NAGESH, V.; PATEL, S. C.; WELCH, K. M. Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. *Neurology*, 2002, 9, 59(1), 72–78.

CAO, Y.; WELCH, K. M.; AURORA, S.; VIKINGSTAD, E. M. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol*, 1999, 56(5), 548–554.

CIGÁNEK, L. The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1961, 13, 165–172.

CONNOLLY, J. F.; GAWEL, M.; ROSE, F. C. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1982, 45(5), 464–467.

COPPOLA, G.; AMBROSINI, A.; DI CLEMENTE, L.; MAGIS, D.; FUMAL, A.; GÉRARD, P.; PIERELLI, F.; SCHOENEN, J. Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine: an indication of thalamocortical dysrhythmia? *Cephalalgia*, 2007, 27(12), 1360–1367.

COPPOLA, G.; CRÉMERS, J.; GÉRARD, P.; PIERELLI, F.; SCHOENEN, J. Effects of light deprivation on visual evoked potentials in migraine without aura. *BMC Neurol*, 2011, 11, 91.

COPPOLA, G.; CURRÀ, A.; DI LORENZO, C.; PARISI, V.; GORINI, M.; SAVA, S. L.; SCHOENEN, J.; PIERELLI, F. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC Neurol*, 2010a, 10, 126.

COPPOLA, G.; CURRÀ, A.; SAVA, S. L.; ALIBARDI, A.; PARISI, V.; PIERELLI, F.; SCHOENEN, J. Changes in visual-evoked potential habituation induced by hyperventilation in migraine. *J Headache Pain*, 2010b, 11(6), 497–503.

COPPOLA, G.; CURRÀ, A.; SERRAO, M.; DI LORENZO, C.; GORINI, M.; PORRETTA, E.; ALIBARDI, A.; PARISI, V.; PIERELLI, F. Lack of cold pressor test-induced effect on visual-evoked potentials in migraine. *J Headache Pain*, 2010c, 11(2), 115–121. COPPOLA, G.; PIERELLI, F.; SCHOENEN, J. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem*, 2009, 92(2), 249–259.

COPPOLA, G., SCHOENEN, J. Cortical excitability in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*, 2012, 16(1), 93–100.

COPPOLA, G.; VANDENHEEDE, M.; DI CLEMENTE, L.; AMBROSINI, A.; FUMAL, A.; DE PASQUA, V.; SCHOENEN, J. Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain*, 2005, 128(1), 98–103.

CUTRER, F. M.; CHARLES, A. The neurogenic basis of migraine. *Headache*, 2008, 48(9), 1411–1414.

CUTRER, F. M. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol*, 2010, 30(2), 120–130.

CYNADER, M.; BERMAN, N. Receptive-field organization of monkey superior colliculus. *J Neurophysiol*, 1972, 35(2), 187–201.

D'ANDREA, G.; D'ARRIGO, A.; DALLE CARBONARE, M.; LEON, A. Pathogenesis of migraine: role of neuromodulators. *Headache*, 2012, 52(7), 1155–1163.

D'ANDREA, G.; LEON, A. Pathogenesis of migraine: from neurotransmitters to neuromodulators and beyond. *Neurol Sci*, 2010, 31, Suppl 1, S1–7.

DAWSON, G. D. A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1954, 6(1), 65–84.

DE CARLO, D.; DAL ZOTTO, L.; PERISSINOTTO, E.; GALLO, L.; GATTA, M.; BALOTTIN, U.; MAZZOTTA, G.; MOSCATO, D.; RAIELI, V.; ROSSI, L. N.; SANGERMANI, R.; SORIANI, S.; TERMINE, C.; TOZZI, E.; VECCHIO, A.; ZANCHIN, G.; BATTISTELLA, P. A. Osmophobia in migraine classification: a multicentre study in juvenile patients. *Cephalalgia*, 2010, 30(12), 1486–1494.

DE FUSCO, M.; MARCONI, R.; SILVESTRI, L.; ATORINO, L.; RAMPOLDI, L.; MORGANTE, L.; BALLABIO, A.; ARIDON, P.; CASARI, G. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet*, 2003, 33(2), 192–196.

DE MARINIS, M.; PUJIA, A.; NATALE, L.; D'ARCANGELO, E.; ACCORNERO, N. Decreased habituation of the R2 component of the blink reflex in migraine patients. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(5), 889–893.

DEMARQUAY, G.; ROYET, J. P.; GIRAUD, P.; CHAZOT, G.; VALADE, D.; RYVLIN, P. Rating of olfactory judgements in migraine patients. *Cephalalgia*, 2006, 26(9), 1123–1130.

DEMARQUAY, G.; ROYET, J. P.; MICK, G.; RYVLIN, P. Olfactory hypersensitivity in migraineurs: a H(2)(15)O-PET study. *Cephalalgia*, 2008, 28(10), 1069–1080.

DENUELLE, M.; FABRE, N.; PAYOUX, P.; CHOLLET, F.; GERAUD, G. Posterior cerebral hypoperfusion in migraine without aura. *Cephalalgia*, 2008, 28(8), 856–862.

DE TOMMASO, M.; DIFRUSCOLO, O.; SARDARO, M.; LIBRO, G.; PECORARO, C.; SERPINO, C.; LAMBERTI, P.; LIVREA, P. Effects of remote cutaneous pain on trigeminal laser evoked potentials in migraine patients. *J Headache Pain*, 2007, 8(3), 167–174.

DE TOMMASO, M.; LIBRO, G.; GUIDO, M.; LOSITO, L.; LAMBERTI, P.; LIVREA, P. Habituation of single CO2 laser-evoked responses during interictal phase of migraine. *J Headache Pain*, 2005a, 6(4), 195–198.

DE TOMMASO, M.; LOSITO, L.; LIBRO, G.; GUIDO, M.; DI FRUSCOLO, O.; SARDARO, M.; SCIRUICCHIO, V.; LAMBERTI, P.; LIVREA, P. Effects of symptomatic treatments on cutaneous hyperalgesia and laser evoked potentials during migraine attack. *Cephalalgia*, 2005b, 25(5), 359–368.

DE TOMMASO, M.; LOSITO, L.; DI FRUSCOLO, O.; SARDARO, M.; PIA PRUDENZANO, M.; LAMBERTI, P.; LIVREA, P. Lack of habituation of nociceptive evoked responses and pain sensitivity during migraine attack. *Clin Neurophysiol*, 2005c, 116(6), 1254–1264.

DE TOMMASO, M.; VALERIANI, M.; SARDARO, M.; SERPINO, C.; FRUSCOLO, O. D.; VECCHIO, E.; CERBO, R.; LIVREA, P. Pain perception and laser evoked potentials during menstrual cycle in migraine. *J Headache Pain*, 2009, 10(6), 423–429.

DI CLEMENTE, L.; COPPOLA, G.; MAGIS, D.; FUMAL, A.; DE PASQUA, V.; SCHOENEN, J. Nociceptive blink reflex and visual evoked potential habituations are correlated in migraine. *Headache*, 2005, 45(10), 1388–1393.

Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Di Piero V, Schoenen J. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain* 2007;130(3), 765–770.

DIENER, H. C.; SCHOLZ, E.; DICHGANS, J.; GERBER, W. D.; JÄCK, A.; BILLE, A.; NIEDERBERGER, U. Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. *Ann Neurol*, 1989, 25(2), 125–130.

DICHGANS, M.; FREILINGER, T.; ECKSTEIN, G.; BABINI, E.; LORENZ-DEPIEREUX, B.; BISKUP, S.; FERRARI, M.D.; HERZOG, J.; VAN DEN MAAGDENBERG, A. M.; PUSCH, M.; STROM, T. M. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*, 2005, 366(9483), 371–377.

DI RUSSO, F.; PITZALIS, S.; SPITONI, G.; APRILE, T.; PATRIA, F.; SPINELLI, D.; HILLYARD, S. A. Identification of the neural sources of the pattern-reversal VEP. *Neuroimage*, 2005, 24(3), 874–886.

DONCHIN, E.; HEFFLEY, E.; HILLYARD, S. A.; LOVELESS, N.; MALTZMAN, I.; OHMAN, A.; RÖSLER, F.; RUCHKIN, D.; SIDDLE, D. Cognition and event-related potentials. II. The orienting reflex and P300. *Ann N Y Acad Sci*, 1984, 425, 39–57.

DRAKE, M.E.; PAKALNIS, A.; HIETTER, S. A.; PADAMADAN, H. Visual and auditory evoked potentials in migraine. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 1990, 30(2), 77–81.

DRAKE, M.E. JR.; PAKALNIS, A.; PADAMADAN, H. Long-latency auditory event related potentials in migraine. *Headache*, 1989, 29(4), 239–241.

DRUMMOND, P.D. Photophobia and autonomic responses to facial pain in migraine. *Brain* 1997, 120(10), 1857–1864.

DUCROS, A.; DENIER, C.; JOUTEL, A.; VAHEDI, K.; MICHEL, A.; DARCEL, F.; MADIGAND, M.; GUEROUAOU, D.; TISON, F.; JULIEN, J.; HIRSCH, E.; CHEDRU, F.; BISGÅRD, C.; LUCOTTE, G.; DESPRÉS, P.; BILLARD, C.; BARTHEZ, M. A.; PONSOT, G.; BOUSSER, M. G.; TOURNIER-LASSERVE, E. Recurrence of the T666M calcium channel CACNA1A gene mutation in familial hemiplegic migraine with progressive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet*, 1999, 64(1), 89–98.

DURHAM, P.L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache*, 2006, 46 Suppl 1, S3–8.

EINEVOLL, G. T.; KAYSER, C.; LOGOTHETIS, N. K.; PANZERI, S. Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(11), 770–785.

EISING, E.; DE VRIES, B.; FERRARI, M. D.; TERWINDT, G. M.; VAN DEN MAAGDENBERG, A. M. Pearls and pitfalls in genetic studies of migraine. *Cephalalgia*, 2013, 33(8), 614–625.

EPSTEIN, R.; KANWISHER, N. A cortical representation of the local visual environment. *Nature*, 1998, 392(6676), 598–601.

EVERS, S.; QUIBELDEY, F.; GROTEMEYER, K. H.; SUHR, B.; HUSSTEDT, I. W. Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. *Cephalalgia*, 1999, 19(5), 485–491.

FANN, A. V.; PRESTON, M. A.; BRAY, P.; MAMIY, A. N.; WILLIAMS, D. K.; SKINNER, R. D.; GARCIA-RILL, E. The P50 midlatency auditory evoked potential in patients with chronic

low back pain (CLBP), *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(3), 681–689.

FAREL, P. B.; GLANZMAN, D. L.; THOMPSON, R. F. Habituation of a monosynaptic response in the vertebrate central nervous system: Lateral column–motoneuron pathway in isolated frog spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, 1973, 36(6), 1117–1130.

FELLEMAN, D.J.; VAN ESSEN, D.C. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 1991, 1(1), 1–47.

FERRARI, M. D.; ODINK, J.; TAPPARELLI, C.; VAN KEMPEN, G. M.; PENNING, E. J.; BRUYN, G. W. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology*, 1989, 39(9), 1239–1242.

FISHMAN, R. S. Kepler’s discovery of the retinal image. *Arch Ophthalmol*, 1976, 89(1), 59–61.

FLORES-HERR, N., PROTTI, D.A., WASSLE, H. Synaptic currents generating the inhibitory surround of ganglion cells in the mammalian retina. *J Neurosci*, 2001, 21(13), 4852–4863.

FORMISANO, R.; MARTUCCI, N.; FABBRINI, G.; CERBO, R.; PROIETTI, R.; DE MARINIS, M.; AGNOLI, A. Spectral EEG analysis and flunarizine treatment in migraine patients. *Cephalalgia*, 1988, 8, Suppl 8, 31–33.

FOX, A. W.; DAVIS, R. L. Migraine chronobiology. *Headache*, 1998, 38(6), 436–441.

FUMAL, A.; COPPOLA, G.; BOHOTIN, V.; GÉRARDY, P. Y.; SEIDEL, L.; DONNEAU, A. F.; VANDENHEEDE, M.; MAERTENS DE NOORDHOUT, A.; SCHOENEN, J. Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by five daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers and migraine patients, *Cephalalgia*, 2006, 26(2), 143–149.

GIFFIN, N.J.; RUGGIERO, L.; LIPTON, R.B.; SILBERSTEIN, S.D.; TVEDSKOV, J.F.; OLESEN, J.; ALTMAN, J.; GOADSBY, P.J.; MACRAE, A. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*, 2003, 60(6), 935–940.

GLANZMAN, D.L.; THOMPSON, R. F. Evidence against conduction failure as the mechanism underlying monosynaptic habituation in frog spinal cord. *Brain Research*, 1979;174(2), 329–332.

GOADSBY, P. J.; CHARBIT, A. R.; ANDREOU, A. P.; AKERMAN, S.; HOLLAND, P. R. Neurobiology of migraine. *Neuroscience* 2009, 161(2), 327–341.

GOADSBY, P. J.; LIPTON, R. B.; FERRARI, M. D. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med*, 2002, 346(4), 257–270.

GOADSBY, P.J. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol*, 2012, 15(Suppl 1), S15–22.

GOLLA, F.L.; WINTER, A. L. Analysis of cerebral responses to flicker in patients complaining of episodic headache. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1959, 11(3), 539–549.

GOODALE, M. A.; MILNER, A. D.; JAKOBSON, L. S.; CAREY, D. P. A neurological dissociation between perceiving objects and grasping them. *Nature*, 1991, 349(6305), 154–156.

GRANZIERA, C.; DASILVA, A.F.M.; SNYDER, J.; TUCH, D. S.; HADJIKHANI, N. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Med*, 2006, 3(10), e402.

GREENBERG, R. P.; DUCKER, T. B. Evoked potentials in the clinical neurosciences. *J Neurosurg*, 1982, 56(1), 1–18.

GRILL-SPECTOR, K.; HENSON, R.; MARTIN, A. Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends Cogn Sci*, 2006, 10(1), 14–23.

GRILL-SPECTOR, K.; KOURTZI, Z.; KANWISHER, N. The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision Res*, 2001, 41(10–11), 1409–1422.

GRILL-SPECTOR, K.; MALACH, R. fMR-adaptation: a tool for studying the functional properties of human cortical neurons. *Acta Psychol (Amst)*, 2001, 107(1–3), 293–321.

GROVES, P.M.; THOMPSON, R. F. Habituation: a dual-process theory. *Psychological*

Review, 1970, 77(5), 419–450.

GUNAYDIN, S.; SOYSAL, A.; ATAY, T.; ARPACI, B. Motor and occipital cortex excitability in migraine patients. *Can J Neurol Sci*, 2006, 33(1), 63–67.

HAAN J, KORS EE, VANMOLKOT KR, VAN DEN MAAGDENBERG AM, FRANTS RR, FERRARI MD. Migraine genetics: an update. *Curr Pain Headache Rep*, 2005, 9(3), 213–220.

HALLIDAY, A. M. Event-related potentials and their diagnostic usefulness. *Prog Brain Res*, 1980, 54, 469–485.

HALLIDAY, A.M.; MCDONALD, W.I.; MUSHIN J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet*, 1972, 1(7758), 982–985.

HANINGTON, E.; JONES, R. J.; AMESS, J. A.; WACHOWICZ, B. Migraine: a platelet disorder. *Lancet*, 1981, 2(8249), 720–723.

HANINGTON, E. Migraine: A blood disorder? *Lancet*, 1978, 2(8088), 501–503.

HANSEN, A.J; QUISTORFF, B; GJEDDE, A. Relationship between local changes in cortical blood flow and extracellular K⁺ during spreading depression. *Acta Physiol Scand*, 1980, 109(1), 1–6.

HATTAR, S.; LIAO, H. W.; TAKAO, M.; BERSON, D. M.; YAU, K. W. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, 2002, 295(5557), 1065–1070.

HAWKES, CH.; STOW, B. Pupil size and the pattern evoked visual response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1981, 44(1), 90–91.

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia*, 1988, 8(suppl 7), 1–96.

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 2004, 24(Suppl 1), 1–160.

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013, 33(9), 629–808.

HEGERL, U.; JUCKEL, G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry*, 1993, 33(3), 173–187.

HENDRY, S. H., YOSHIOKA, T. A. Neurochemically distinct third channel in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus. *Science*, 1994, 264(5158), 575–577.

HIRSCH, J., CURCIO, C. A. The spatial resolution capacity of human foveal retina. *Vision Res*, 1989, 29(9), 1095–1101.

HOFFMANN, M. B.; UNSOLD, A. S.; BACH, M. Directional tuning of human motion adaptation as reflected by the motion VEP. *Vision Res*, 2001, 41(17), 2187–2194.

HORTON, J. C.; HOYT, W. F. The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Arch Ophthalmol*, 1991, 109, 816–824.

HOWE, J. W.; MITCHELL, K. W.; ROBSON, C. Electrophysiological assessment of visual acuity. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 1981, 101(1), 105–108.

Hubel, D. H.; Wiesel, T. N. Brain mechanisms of vision. *Sci Am*, 1979, 241(3), 150–162.

CHABRIAT, H.; VAHEDI, K.; IBA-ZIZEN, M. T.; JOUTEL, A.; NIBBIO, A.; NAGY, T. G.; KREBS, M. O.; JULIEN, J.; DUBOIS, B.; DUCROCQ, X. et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet*, 1995, 346(8980), 934–939.

CHEN, W. T.; WANG, S. J.; FUH, J. L.; KO, Y. C.; LEE, Y. C.; HÄMÄLÄINEN, M. S.; LIN, Y. Y. Visual cortex excitability and plasticity associated with remission from chronic to episodic

migraine. *Cephalalgia*, 2012, 32(7), 537–543.

CHUQUET, J.; HOLLENDER, L.; NIMCHINSKY, E. A. High-resolution in vivo imaging of the neurovascular unit during spreading depression. *J Neurosci*, 2007, 27(15), 4036–4044.

JASPER, H. Progress and problems in brain research. *J Mt Sinai Hosp N Y*, 1958, 25(3), 244–253.

JENSEN, K.; Tfelt-Hansen, P.; Lauritzen, M.; Olesen, J. Classic migraine. A prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand*, 1986, 73(4), 359–362.

JUDIT, A.; SÁNDOR, P. S.; Schoenen, J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia*, 2000, 20(8), 714–719.

KANDEL, E.R. The cellular basis of behavior: An introduction to behavioral neurobiology. San Francisco: W. H. Freeman, 1975.

KANIECKI, R. G. Diagnostic issues in migraine. *Curr Pain Headache Rep*, 2001, 5(2), 183–188.

KANWISHER, N.; MCDERMOTT, J.; CHUN, M. M. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci*, 1997, 17(11), 4302–4311.

KENNARD, C.; GAWEL, M.; RUDOLPH, N. D.; ROSE, F. C. Visual evoked potentials in migraine subjects. *Res Clin Stud Headache*, 1978, 6, 73–80.

KHALIL, N. M.; LEGG, N. J.; ANDERSON, D. J. Long term decline of P100 amplitude in migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69(4), 507–511.

KHEDR, E. M.; AHMED, M. A.; MOHAMED, K. A. Motor and visual cortical excitability in migraineurs patients with or without aura: transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin*, 2006, 36(1), 13–18.

KNIERIM, J. J.; VAN ESSEN, D. C. Neuronal responses to static texture patterns in area V1 of the alert macaque monkey. *J Neurophysiol*, 1992, 67(4), 961–980.

KOCHAR, K.; SRIVASTAVA, T.; MAURYA, R. K.; JAIN, R.; AGGARWAL, P. Visual evoked potential & brainstem auditory evoked potentials in acute attack and after the attack of migraine. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 2002, 42(3), 175–179.

KÖSEOGLU, E.; TALASLIOGLU, A.; GÖNÜL, A. S.; KULA, M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res*, 2008, 21(2), 101–108.

KOTAS, R. Současný pohled na patofyziologii migrény. *Cesk Slov Neurol N*, 2011, 74/107(6), 654–661.

KOTAS, Rudolf a kol. *Migréna: patofyziologie a léčba*. Praha: Maxdorf, 2001. 195 s. ISBN 80-85912-39-2.

KRÁLÍČEK, Petr. *Úvod do speciální neurofyziologie*. 3., přeprac. a rozš. vyd. Praha: Galén, 2011, 235 s. ISBN 978-80-7262-618-2.

KREMLÁČEK, J.; KUBA, M.; KUBOVA, Z.; LANGROVA, J.; VIT, F.; SZANYI, J. Within-session reproducibility of motion-onset VEPs: effect of adaptation/habituation or fatigue on N2 peak amplitude and latency. *Doc Ophthalmol*, 2007, 115(2), 95–103.

KREMLÁČEK, J.; KUBA, M.; KUBOVÁ, Z.; VÍT, F. Simple and powerful visual stimulus generator. *Computer Meth Progr in Biomed*, 1998, 58(2), 175–180.

KREMLÁČEK, J.; HULAN, M.; KUBA, M.; KUBOVÁ, Z.; LANGROVÁ, J.; VÍT, F.; SZANYI, J. Role of latency jittering correction in motion-onset VEP amplitude decay during prolonged visual stimulation. *Doc Ophthalmol*, 2012, 124(3), 211–223.

KREMLÁČEK, J.; KUBA, M.; KUBOVA, Z.; LANGROVA, J. Effect of attentional load, habituation, and fatigue on motion-onset VEPs. *Perception*, 2005, 34, 96–97.

KROPP, P.; GERBER, W. D. Contingent negative variation – findings and perspectives in migraine. *Cephalalgia*, 1993, 13(1), 33–36.

KROPP, P.; GERBER, W. D. Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neurosci Lett*, 1998, 257(2), 73–76.

KROPP, P.; SINIATCHKIN, M.; GERBER, W. D. Contingent negative variation as indicator of duration of migraine disease. *Funct Neurol*, 2000, 15(Suppl. 3), 78–81.

KRUIT, M.; VAN BUCHEM, M.; LAUNER, L.; TERWINDT, G.; FERRARI, M. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*, 2010, 30(2), 129–136.

KUBA, M.; KREMLACEK, J.; LANGROVA, J.; KUBOVA, Z.; SZANYI, J.; VIT, F. Aging effect in pattern, motion and cognitive visual evoked potentials. *Vis Res*, 2012, 62, 9–16.

KUBA, M.; KUBOVÁ, Z.; KREMLÁČEK, J.; LANGROVÁ, J. Motion-onset VEPs: characteristics, methods, and diagnostic use. *Vision Res*, 2007, 47(2), 189–202.

KUBA, M.; KUBOVÁ, Z. Visual evoked potentials specific for motion-onset. *Doc Ophthalmol*, 1992, 80(1), 83–89.

Kuba M. Motion-onset visual evoked potentials and their diagnostic applications. 1. vyd. Hradec Králové: Nucleus HK, 2006. 68 s. ISBN 80-86225-89-5.

KUBA, M.; PEREGRIN, J.; VÍT, F.; HANUSOVÁ, I. Visual evoked responses to reversal stimulation in the upper and lower half of the central part of the visual field in man. *Physiol Bohemoslov*, 1982, 31(6), 503–510.

KUBA, M.; TOYONAGA, N.; KUBOVÁ, Z. Motion-reversal visual evoked responses. *Physiol Res*, 1992, 41(5), 369–373.

KUBOVÁ, Z.; KREMLÁČEK, J.; KUBA, M.; CHLUBNOVÁ, J.; SVĚRÁK, J. Photopic and scotopic VEPs in patients with congenital stationary night-blindness. *Doc Ophthalmol* 2004, 109(1), 9–15.

KUBOVÁ, Z.; KUBA, M.; SPEKREIJSE, H.; BLAKEMORE, C. Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Res*, 1995, 35(2), 197–205.

KUFFLER, S.W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J Neurophysiol*, 1953, 16(1), 37–68.

KUPFER, C. The projections of the macula in the lateral geniculate nucleus of man. *Am J Ophthalmol*, 1962, 54, 597–609.

LAI, C. W.; DEAN, P.; ZIEGLER, D. K.; HASSANEIN, R. S. Clinical and electrophysiological responses to dietary challenge in migraineurs. *Headache*, 1989, 29(3), 180–186.

LANG, E.; KALTENHAUSER, M.; NEUNDORFER, B.; SEIDLER, S. Hyperexcitability of the primary somatosensory cortex in migraine – a magnetoencephalographic study. *Brain*, 2004, 127(11), 2459–2469.

LANGROVÁ, J.; KUBA, M.; KREMLÁČEK, J.; KUBOVÁ, Z.; VÍT, F. Motion-onset VEPs reflect long maturation and early ageing of visual motion-processing system. *Vision Res*, 2006, 46(4), 536–544.

LEÃO, A.P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*, 1944, 7, 359–390.

LAHAT, E.; BARR, J.; BARZILAI, A.; COHEN, H.; BERKOVITCH, M. Visual evoked potentials in the diagnosis of headache before 5 years of age. *Eur J Pediatr*, 1999, 158(11), 892–895.

LAHAT, E.; NADIR, E.; BARR, J.; ESHEL, G.; ALADJEM, M.; BISTRITZE, T. Visual evoked potentials: a diagnostic test for migraine headache in children. *Dev Med Child Neurol* 1997, 39(2), 85–87.

LASHLEY, K.S. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neuropsych*, 1941, 46(2), 331–339.

LAURITZEN, M.; SKYHØJ OLSEN, T.; LASSEN, N. A.; PAULSON, O. B. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol*, 1983,13(6), 633–641.

LAURITZEN M, TROJABORG W, OLESEN J. EEG during attacks of common and classical migraine. *Cephalalgia*,1981, 1(2), 63–66.

LEHTONEN, J. B. Visual evoked cortical potentials for single flashes and flickering light in migraine. *Headache*, 1974, 14(1),1–12.

LEMPERT, T.; NEUHAUSER, H. Migrainous vertigo. *Neurol Clin*, 2005, 23(3), 715–730.

LENNIE, P.; TREVARTHEN, C.; VAN ESSEN, D.; WISSLE, H.; *Parallel processing of visual information*. In Spillmann, L S, Werner J S. (Eds), Visual perception: The neurophysiological foundations. San Diego, California: Academic Press 1990, 103-128.

LEVENTHAL, A.G.; RODIECK, R. W.; DREHER, B. Retinal ganglion cell classes in the Old World monkey: morphology and central projections. *Science*, 1981, 213(4512), 1139–1142.

LIPTON, R. B.; BIGAL, M. E.; ASHINA, S.; BURSTEIN, R.; SILBERSTEIN, S.; REED M. L.; SERRANO, D.; STEWART, W. F.; AMERICAN MIGRAINE PREVALENCE PREVENTION ADVISORY GROUP.Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*, 2008, 63(2),148–158.

LIPTON, R. B.; BIGAL, M. E.; DIAMOND, F. F.; REED, M. L.; STEWART, W. F. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, 2007, 68(5), 343–349.

LIPTON, R. B.; STEWART, W. F.; DIAMOND, S.; DIAMOND, M. L.; REED, M.; Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*, 2001, 41(7), 646–657.

LIVINGSTONE, M., HUBEL, D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*, 1988, 240(4853), 740–759.

LOGAR, C.; GRABMAIR, W.; LECHNER, H. EEG in migraine. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 1986, 17, 153–156.

MACGREGOR, E. A. "Menstrual" migraine: towards a definition. *Cephalalgia*, 1996,16(1),11–21.

MAERTENS DE NOORDHOUT, A.; PEPIN, J. L.; SCHOENEN, J.; DELWAIDE, P. J. Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992, 85(2), 110–115.

MAGIS, D.; ALLENA, M.; COPPOLA, G.; DI CLEMENTE, L.; GÉRARD, P.; SCHOENEN, J. Search for correlations between genotypes and electrophysiological patterns in migraine: the MTHFR C677T polymorphism and visual evoked potentials. *Cephalalgia*, 2007, 27(10), 1142–1149.

MAIN, A.; DOWSON, A; GROSS, M. Photophobia and phonophobia in migraineurs between attacks. *Headache*, 1997, 37(8), 492–495.

MARIANI, E.; MOSCHINI, V; PASTORINO, G.; RIZZI, F.; SEVERGNINI, A.; TIENGO, M. Pattern reversal visual evoked potentials and EEG correlations in common migraine patients. *Headache*, 1988, 28(4), 269–271.

MARIANI, E.; MOSCHINI, V.; PASTORINO, G. C.; RIZZI, F.; SEVERGNINI, A.; TIENGO, M. Pattern reversal visual evoked potentials (VEP-PR) in migraine subjects with visual aura. *Headache*, 1990, 30(7), 435–438.

MARTIN, V.T; BEHBEHANI, M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis-part I. *Headache*, 2006, 46(1), 3–23.

MATHEW, N. T.; KAILASAM, J.; SEIFERT, T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology*, 2004, 63(5), 848–852.

MAZZOTTA, G.; ALBERTI, A.; SANTUCCI, A.; GALLAI, V. The eventrelated potential P300

during headache-free period and spontaneous attack in adult headache sufferers. *Headache*, 1995, 35(4), 210–215.

MCKENDRICK, A. M.; BADCOCK, D. R. Motion processing deficits in migraine. *Cephalalgia*, 2004, 24(5), 363–372.

MCKENDRICK A. M.; BADCOCK D. R.; GURGONE M. Vernier acuity is normal in migraine, whereas global form and global motion perception are not. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(7), 3213–3219.

MEINCKE, U.; LIGHT, G. A.; GEYER, M. A.; BRAFF, D. L.; GOUZOUULIS-MAYFRANK, E. Sensitization and habituation of the acoustic startle reflex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2004, 126(1), 51–61.

MEREDITH, M. A.; STEIN, B. E. Interactions among converging sensory inputs in the superior colliculus. *Science*, 1983, 221(4608), 389–391.

MILLER, E.K.; LI, L.; DESIMONE, R. Activity of neurons in anterior inferior temporal cortex during a short-term memory task. *J Neurosci*, 1993, 13(4), 1460–1478.

MOSKOWITZ, M. A.; MACFARLANE, R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1993, 5(3), 159–177.

MOSKOWITZ, M.A.; NOZAKI, K.; KRAIG, R. P. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci*, 1993b, 13(3), 1167–1177.

MULLENERS, W. M.; CHRONICLE, E. P.; PALMER, J. E.; KOEHLER, P. J.; VREDEVELD, J. W. Suppression of perception in migraine: evidence for reduced inhibition in the visual cortex. *Neurology*, 2001a, 56(2), 178–183.

MULLENERS, W.M., CHRONICLE, E.P.; PALMER, J.E.; KOEHLER, P.J.; VREDEVELD, J.W. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache*, 2001b, 41(6), 565–572.

MULLENERS, W. M.; CHRONICLE, E. P.; VREDEVELD, J. W., KOEHLER, P. J. Visual cortex excitability in migraine before and after valproate prophylaxis: a pilot study using TMS. *Eur J Neurol*, 2002, 9(1), 35–40.

NOSEDA, R., BURSTEIN, R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*, 2013, 154 Suppl 1.

OBRENOVITCH, T.P.; URENJAK, J.; WANG, M. Nitric oxide formation during cortical spreading depression is critical for rapid subsequent recovery of ionic homeostasis. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(6), 680–688.

OHNO, K.; ISOTANI, E.; HIRAKAWA, K. MELAS presenting as migraine complicated by stroke: case report. *Neuroradiology*, 1997, 39(11), 781–784.

OELKERS-AX, R.; PARZER, P.; RESCH, F.; WEISBROD, M. Maturation of early visual processing investigated by a pattern-reversal habituation paradigm is altered in migraine. *Cephalalgia*, 2005, 25(4), 280–289.

OELKERS, R.; GROSSER, K.; LANG, E.; GEISLINGER, G.; KOBAL, G., BRUNE, K., LÖTSCH, J. Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain*, 1999, 122(6), 1147–1155.

OLESEN, J.; LARSEN, B.; LAURITZEN, M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol*, 1981, 9(4), 344–352.

OLESEN, J. Some clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. *Headache*, 1978, 18(5), 268–271.

OLESEN, J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther*, 2008, 120(2), 157–171.

OMLAND, P. M.; NILSEN, K. B.; SAND, T. Habituation measured by pattern reversal visual

evoked potentials depends more on check size than reversal rate. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(9), 1846–1853.

OMLAND, P. M.; NILSEN, K. B.; UGLEM, M.; GRAVDAHL, G.; LINDE, M.; HAGEN, K.; SAND, T. Visual evoked potentials in interictal migraine: no confirmation of abnormal habituation. *Headache*, 2013, 53(7), 1071–1086.

OPAVSKÝ, J.; KELLER, O.; KOTAS, R.; MASTÍK, J.; MARKOVÁ, J.; REJDA, J.; WABERŽINEK, G. Česká verze revidované Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-II) navržené a předložené Mezinárodní společností pro bolesti hlavy. *Cesk Slov Neurol N*, 2005, 68/101(2), 133–138.

OPHOFF, R.A.; TERWINDT, G. M.; VERGOUWE, M. N.; VAN EIJK, R.; OEFNER, P. J.; HOFFMAN, S. M.; LAMERDIN, J.E.; MOHRENWEISER, H.W.; BULMAN, D. E.; FERRARI, M.; HAAN, J.; LINDHOUT, D.; VAN OMMEN, G. J.; HOFKER, M. H.; FERRARI, M. D.; FRANTS, R. R. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*, 1996, 87(3), 543–552.

OSTERBERG, G. Topography of the layer of rods and cones in the human retina. *Acta Ophthalmol*, 1935, 13, 1–103.

OZKUL, Y.; BOZLAR, S. Effects of fluoxetine on habituation of pattern reversal visually evoked potentials in migraine prophylaxis. *Headache*, 2002, 42(7), 582–587.

OZKUL, Y.; UCKARDES, A. Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine. *Eur J Neurol*, 2002, 9(2), 227–232.

PALERMO, A.; GIGLIA, G.; VIGNERI, S.; COSENTINO, G.; FIERRO, M.; BRIGHINA, F. Does habituation depend on cortical inhibition? Results of an rTMS study in healthy subjects. *Exp Brain Res*, 2011, 212(1), 101–107.

PEREGRIN, J.; SVĚRÁK, J. Evoked responses of the retina and brain to structured photic stimulation: basic data. *Cesk Oftalmol*, 1987, 43(4), 227–236.

PHELPS, M. E.; KUHL, D. E.; MAZZIOTA, J. C. Metabolic mapping of the brain's response to visual stimulation: studies in humans. *Science*, 1981, 211(4489), 1445–1448.

PIETROBON, D., MOSKOWITZ, M. A. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75, 365–391.

PINSKER, H.; KUPPERMANN, I.; CATELLUCCI, V.; KANDEL, E. Habituation and dishabituation of the gill withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science*, 1970, 167(3926), 1740–1742.

PITZALIS, S.; STRAPPINI, F.; DE GASPERIS, M.; BULTRINI, A.; DI RUSSO, F. Spatio-temporal brain mapping of motion-onset VEPs combined with fMRI and retinotopic maps. *PLoS One*, 2012, 7, e35771.

POLICH, J.; EHLERS, C. L.; DALESSIO, D. J. Pattern-shift visual evoked responses and EEG in migraine. *Headache*, 1986, 26(9), 451–456.

POLMAN, CH.; REINGOLD, S.C.; BANWELL B.; CLANET, M; COHEN, J.A.; FILIPPI, M.; FUJIHARA, K.; HAVRDOVA, E.; HUTCHINSON, M.; KAPPOS, L.; LUBLIN, F.D.; MONTALBAN, X.; O'CONNOR, P.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; THOMPSON, A.J.; WAUBANT, E.; WEINSHENKER, B.; WOLINSKY, J.S. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011, 69(2), 292–302.

PRASAD, S.; GALETTA, S. L. Anatomy and physiology of the afferent visual system. *Handb Clin Neurol*, 2011, 102, 3–19.

PTÁČEK, L.J. The place of migraine as a channelopathy. *Curr Opin Neurol*, 1998, 11(3), 217–226.

RAFAL, R.D.; POSNER, M. I. Deficits in human visual spatial attention following thalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84(20), 7349–7353.

RAHMANN, A.; WIENECKE, T.; HANSEN, J. M.; FAHRENKRUG, J.; OLESEN, J.; ASHINA, M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia*, 2008; 28(3), 226–236.

RANKIN, CH.; ABRAMS, T.; BARRY, R. J.; BHATNAGAR, S.; CLAYTON, D.F.; COLOMBO, J.; COPPOLA, G.; GEYER, M.A.; GLANZMAN, D. L.; MARSLAND, S.; MCSWEENEY, F. K.; WILSON, D. A.; WU, C. F.; THOMPSON, R. F. Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiol Learn Mem*, 2009, 92(2), 135–138.

RAUDINO, F. Visual evoked potential in patients with migraine. *Headache*, 1988, 28(8), 531–533.

REGAN, D. Electrical responses evoked from the human brain. *Sci Am*, 1979, 241(6), 134–146.

REYNOLDS, J. H.; PASTERNAK, T.; DESIMONE, R. Attention increases sensitivity of V4 neurons. *Neuron*, 2000, 26(3), 703–714.

RICHEY, E.T.; KOOI, K. A.; WAGGONER, R. W. Visually evoked responses in migraine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1966, 21(1), 23–27.

ROLAK, L. A. Literary neurologic syndromes. Alice in Wonderland. *Arch Neurol*, 1991, 48(6), 649–651.

ROSSI, L. N.; PASTORINO, G. C.; BELLETTINI, G.; CHIODI, A.; MARIANI, E.; CORTINOVIS, I. Pattern reversal visual evoked potentials in children with migraine or tension-type headache. *Cephalalgia*, 1996, 16(2), 104–106.

ROTHROCK, J.; NORTH, J.; MADDEN, K.; LYDEN, P.; FLECK, P.; DITTRICH, H. Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology*, 1993, 43(12), 2473–2476.

ROZEN, T. D. Vanishing cerebellar infarcts in a migraine patient. *Cephalalgia* 2007, 27(6), 557–560.

RUSSELL, M. B.; IVERSEN, H. K.; OLESEN, J. Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. *Cephalalgia*, 1994, 14(2), 107–117.

RUSSELL, M.B.; RASMUSSEN, B. K.; FENGER, K.; OLESEN, J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia*, 1996, 16(4), 239–245.

SÁNDOR, P. S.; ÁFRA, J.; AMBROSINI, A.; SHOENEN, J. Prophylactic treatment of migraine with beta-blockers and riboflavin: differential effects on the intensity dependence of auditory evoked cortical potentials. *Headache*, 2000a, 40(1), 30–35.

SÁNDOR, P.S.; AMBROSINI, A.; AGOSTI, R. M.; SCHOENEN, J. Genetics of migraine: possible links to neurophysiological abnormalities. *Headache*, 2002, 42(5), 365–377.

SÁNDOR, P. S.; AFRA, J.; PROIETTI CECCHINI, A. P.; ALBERT, A.; SCHOENEN, J. From neurophysiology to genetics: cortical information processing in migraine underlies familial influences - a novel approach. *Funct Neurol*, 2000b, 15 Suppl, 3, 68–72.

SANDRINI, G.; PROIETTI CECCHINI, A.; MILANOV, I.; TASSORELLI, C.; BUZZI, M.G.; NAPPI, G. Electrophysiological evidence for trigeminal neuron sensitization in patients with migraine. *Neurosci Lett*, 2002, 317(3), 135–138.

SAND, T. EEG in migraine: a review of the literature. *Funct Neurol*, 1991, 6(1), 7–22.

SAND, T.; VINGEN, J. V. Visual, long-latency auditory and brainstem auditory evoked potentials in migraine: relation to pattern size, stimulus intensity, sound and light discomfort thresholds and pre-attack state. *Cephalalgia*, 2000, 20(9), 804–820.

SAND, T.; WHITE, L. R.; HAGEN, K.; STOVNER, L. J. Visual evoked potential and spatial frequency in migraine: a longitudinal study. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2009, 120(189), 33–37.

SAND, T.; ZHITNIY, N.; WHITE, L. R.; STOVNER, L. J. Visual evoked potential latency,

amplitude and habituation in migraine: a longitudinal study. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(5), 1020–1027.

SAND, T.; ZWART, J. A. The blink reflex in chronic tension-type headache, migraine, and cervicogenic headache. *Cephalalgia*, 2004, 14(6), 447–450.

SANCHEZ DEL RIO, M.; BAKKER, D.; WU, O.; AGOSTI, R.; MITSIKOSTAS, D. D.; OSTERGAARD, L.; WELLS, W. A.; ROSEN, B. R.; SORESENSEN, G.; MOSKOWITZ, M. A.; CUTRER, F. M. Perfusion weighted imaging during migraine: Spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia*, 1999, 19(8), 701–717.

SENER, H. O.; HAKTANIR, I.; DEMIRCI, S. Pattern-reversal visual evoked potentials in migraineurs with or without visual aura. *Headache*, 1997, 37(7), 449–451.

SHEPHERD, A.J.; BEAUMONT, H. M.; HINE, T. J. Motion processing deficits in migraine are related to contrast sensitivity. *Cephalalgia*, 2012, 32(7), 554–570.

SHIBATA, K.; OSAWA, M.; IWATA, M. Pattern reversal visual evoked potentials in classic and common migraine. *J Neurol Sci*, 1997a, 145(2), 177–181.

SHIBATA, K.; OSAWA, M.; IWATA, M. Simultaneous recording of pattern reversal electroretinograms and visual evoked potentials in migraine. *Cephalalgia*, 1997b, 17(7), 742–747.

Shields, K. G; Goadsby, P.J. Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: a migraine target? *Neurobiol Dis*, 2006, 23(3), 491–501.

SCHELLART, N. A.; TRINDADE, M. J.; REITS, D.; VERBUNT, J. P.; SPEKREIJSE, H. Temporal and spatial congruence of components of motion-onset evoked responses investigated by whole-head magneto-electroencephalography. *Vision Res*, 2004, 44(2), 119–134.

SCHESTATSKY, P.; KUMRU, H.; VALLS-SOLE, J.; VALLDEORIOLA, F.; MARTI, M. J.; TOLOSA, E.; CHAVES, M. L. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 2007, 4(23), 2162–2169.

SCHMOLESKY, M. T.; WANG, Y.; HANES, D. P.; THOMPSON, K. G.; LEUTGEB, S.; SCHALL, J. D.; LEVENTHAL, A. G. Signal timing across the macaque visual system. *J Neurophysiol*, 1998, 79(6), 3272–3278.

SCHOENEN, J.; JAMART, B.; DELWAIDE, P. J. *Topographic EEG mapping in common and classic migraine during and between attacks*. In: F Clifford Rose (Ed.), *Advances in Headache Research*. London: Smith Gordon, 1987.

SCHOENEN, J.; WANG, W.; ALBERT, A.; DELWAIDE, P. J. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur J Neurol*, 1995, 2(2), 115–122.

SCHOONMAN, G. G.; VAN DER GROND, J.; KORTMANN, C.; VAN DER GEEST, R. J.; TERWINDT, G. M.; FERRARI, M. D. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation – a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain*, 2008, 131(8), 2192–2200.

SCHWEDT, T. J.; DEMAERSCHALK, B. M.; DODICK, D. W. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia*, 2008, 28(5), 531–540.

SCHWEDT, T.J.; KRAUSS, M. J.; FREY, K.; GEREAU, R. W. Episodic and chronic migraineurs are hypersensitive to thermal stimuli between migraine attacks. *Cephalalgia*, 2011, 31(1), 6–12.

SCHWEDT, T.J.; LARSON-PRIOR, L.; COALSON, R. S.; NOLAN, T.; MAR, S.; ANCES, B. M.; BENZINGER, T.; SCHLAGGAR, B. L. Allodynia and descending pain modulation in migraine: a resting state functional connectivity analysis. *Pain Med*, 2014, 15(1), 154–165.

SCHWEDT, T.J. Multisensory integration in migraine. *Opin Neurol*, 2013, 26(3), 248–253.

SCHYTZ, H.W.; HOLST, H.; ARENDT-NIELSEN, L.; OLESEN, J.; ASHINA, M. Cutaneous nociception and neurogenic inflammation evoked by PACAP38 and VIP. *J Headache Pain*, 2010, 11(4), 309–316.

SICUTERI, F.; TESTI, A.; ANSELM, B. Biochemical Investigations in Headache: Increase in the Hydroxyindoleacetic Acid Excretion During Migraine Attacks. *Int Arch Allergy*, 1961, 19, 55–58.

SILBERSTEIN, S.D. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache*, 1995, 35(7), 387–396.

SILBERSTEIN, S.D. Sex hormones and headache. *Rev Neurol*, 2000, 156, Suppl 4, 4S 30–41.

SINIATCHKIN, M.; AVERKINA, N.; ANDRASIK, F.; STEPHANI, U.; GERBER, W. D. Neurophysiological reactivity before a migraine attack. *Neurosci Lett*, 2006a, 400(1–2), 121–124.

SINIATCHKIN, M.; AVERKINA, N.; GERBER, W. D. Relationship between precipitating agents and neurophysiological abnormalities in migraine. *Cephalalgia*, 2006b, 26(4), 457–465.

SINIATCHKIN, M.; KIRSCH, E.; KROPP, P.; STEPHANI, U.; GERBER, W. D. Slow cortical potentials in migraine families. *Cephalalgia*, 2000a, 20(10), 881–892.

SINIATCHKIN, M.; KROPP, P.; NEUMANN, M.; GERBER, W.; STEPHANI, U. Intensity dependence of auditory evoked potentials in migraine families. *Pain*, 2000b, 85, 1–2, 247–254.

SJAASTAD, O.; TORBJORN, A. F.; SAND, T.; ANTONACI, F. Unilaterality of headache in classic migraine. *Cephalalgia*, 1989, 9(1), 71–77.

SKYHØJ, O. T.; FRIBERG, L.; LASSEN, N. A. Ischemia may be the primary cause of the neurologic deficits in classic migraine. *Arch Neurol*, 1987, 44(2), 156–161.

SOKOLOV, E. N. Neuronal models and the orienting influence. In M. A. Brazier (Ed.). *The central nervous system and behavior III*. New York: Macy foundation, 1960.

SPEAR, P. D.; KIM, C. B.; AHMAD, A.; TOM, B. W. Relationship between numbers of retinal ganglion cells and lateral geniculate neurons in the rhesus monkey. *Vis Neurosci*, 1996, 13(1), 199–203.

STANKEWITZ, A.; MAY, A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology*, 2011, 77(5), 476–482.

STANKEWITZ, A.; MAY, A. The phenomenon of changes in cortical excitability in migraine is not migraine-specific – a unifying thesis. *Pain*, 2009, 145(1–2), 14–17.

STEGEMAN, D. F.; DUMITRU, D.; KING, J. C.; ROELEVELD, K. Near- and far-fields: source characteristics and the conducting medium in neurophysiology. *J Clin Neurophysiol*, 1997, 14(5), 429–442.

STEIN, B.E.; STANFORD, T. R. Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(4), 255–266.

STEJSKAL, L. *Evokované odpovědi a jejich klinické využití*. 1. vyd. Praha: Praha Publishing, 1993. 366 s.

STRASSMAN, A. M.; RAYMOND, S. A.; BURSTEIN, R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*, 1996, 384(6609), 560–564.

SUN-EDELSTEIN, C.; MAUSKOP, A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(3), 369–379.

SYKA, J.; RADIONOVA, E. A.; POPELÁR, J. Discharge characteristics of neuronal pairs in the rabbit inferior colliculus. *Exp Brain Res*, 1981, 44(1), 11–18.

SZANYI, J.; KUBA, M.; KREMLÁČEK, J.; CHLUBNOVÁ, J.; WABERŽINEK, G. Elektrofyziologické nálezy u migrény. *Cesk Slov Neurol N*, 2001, 64/97(6), 349–354.

TAGLIATI, M.; SABBADINI, M.; BERNARDI, G.; SILVESTRINI, M. Multichannel visual evoked potentials in migraine. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1995, 96 (1), 1–5.

THOMPSON, R. Habituation: a history. *Neurobiol Learn Mem*, 2009, 92(2), 127–124.

THOMPSON, R. F.; SPENCER, W. A. Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychol Rev*, 1966, 73(1), 16–43.

TOBIMATSU, S.; CELESIA, G. G. Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(7), 1414–1433.

TOBIMATSU, S.; KURITA-TASHIMA, S.; NAKAYAMA-HIROMATSU, M.; KATO, M. Clinical relevance of phase of steady-state VEPs to P100 latency of transient VEPs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991, 80(2), 89–93.

TOLHURST, D. J.; LING, L. Magnification factors and the organization of the human striate cortex. *Hum Neurobiol*, 1988, 6(4), 247–254.

TOOTELL, R. B.; REPPAS, J. B.; KWONG, K. K.; MALACH, R.; BORN, R. T.; BRADY, T. J.; ROSEN, B. R.; BELLIVEAU, J. W. Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 1995, 15(4), 3215–3230.

TOOTELL, R. B.; SWITKES, E.; SILVERMAN, M. S.; HAMILTON, S. L. Functional anatomy of macaque striate cortex. II. Retinotopic organization. *J Neurosci*, 1988, 8(5), 1531–1568.

TORRIENTE, I.; VALDES-SOSA, M.; RAMIREZ, D.; BOBES, M. A. Visual evoked potentials related to motion-onset are modulated by attention. *Vis Res*, 1999, 39(24), 4122–4139.

TÖRÖK, B.; MEYER, M.; WILDBERGER, H. The influence of pattern size on amplitude, latency and wave form of retinal and cortical potentials elicited by checkerboard pattern reversal and stimulus onset-offset. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992, 84(1), 13–19.

TSOUNIS S, MILONAS J, GILLIAM F. Hemi-field pattern reversal visual evoked potentials in migraine. *Cephalalgia*, 1993, 13(4), 267–271.

UNGERLEIDER, L. G., MISHKIN, M. Two cortical visual systems. In: DJ Ingle, MA Goodale, RJW Mansfield (Eds.), *Analysis of Visual Behavior*. MIT Press, Cambridge, 1982.

VAN DER KAMP, W.; MAASSEN VANDENBRINK, A.; FERRARI, M. D.; VAN DIJK, J. G. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci*, 1996, 139(1), 106–110.

VAN HORN, S.C.; ERISIR, A.; SHERMAN, S. M. Relative distribution of synapses in the A-laminae of the lateral geniculate nucleus of the cat. *J Comp Neurol*, 2000, 416(4), 509–520.

WALPURGER, V.; HEBING-LENNARTZ, G.; DENECKE, H.; PIETROWSKY, R. Habituation deficit in auditory event-related potentials in tinnitus complainers. *Hear Res*, 2003, 181(1-2), 57–64.

WANG, W.; SCHOENEN, J. Interictal potentiation of passive “oddball” auditory event-related potentials in migraine. *Cephalalgia*, 1998, 18(5), 261–265.

WANG, W.; TIMSIT-BERTHIER, M.; SCHOENEN, J. Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology*, 1996b, 46(5), 1404–1409.

WANG, W.; SCHOENEN, J.; TIMSIT-BERTHIER, M. Cognitive functions in migraine without aura between attacks: a psychophysiological approach using the “oddball” paradigm. *Neurophysiol Clin* 1995, 25(1), 3–11.

WANG, W.; WANG, G. P.; DING, X. L.; WANG, Y. H. Personality and response to repeated visual stimulation in migraine and tension-type headaches. *Cephalalgia*, 1999a, 19(8), 718–724.

WANG, W.; WANG, Y. H.; FU, X. M.; SUN, Z. M.; SCHOENEN, J. Auditory evoked potentials and multiple personality measures in migraine and post-traumatic headaches. *Pain*, 1999b, 79, 2-3, 235–242.

WEBSTER, K. E.; EDWIN DICKINSON, J.; BATTISTA, J.; MCKENDRICK, A. M.; BADCOCK, D. R. Increased internal noise cannot account for motion coherence processing deficits in migraine. *Cephalalgia*, 2011, 31(11), 1199–1210.

WEILLER, C.; MAY, A.; LIMMROTH, V.; JÜPTNER, M.; KAUBE, H.; SCHAYCK, R. V.; COENEN, H. H.; DIENER, H. C. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*, 1995, 1(7), 658–660.

WELCH, K.M.; D'ANDREA, G.; TEPLEY, N.; BARKLEY, G.; RAMADAN, N. M. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin*, 1990, 8(4), 817–828.

WELCH, K. M; NAGESH, V.; AURORA, S. K.; GELMAN, N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*, 2001, 41(7), 629–637.

WÖBER-BINGÖL, C.; WÖBER, C.; KARWAUTZ, A.; AUTERITH, A.; SERIM, M.; ZEBENHOLZER, K.; AYDINKOC, K.; KIENBACHER, C.; WANNER, C; WESSELY P. Clinical features of migraine: a cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. *Cephalalgia*, 2004, 24(1), 12–17.

WOLFF, H.G. Headache and Other Head Pain. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1963.

WOODS, R. P.; IACOBONI, M., MAZZIOTTA, J. C. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med*, 1994, 331(25), 1689–1692.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 2013, 310(20), 2191–2194.

YIANNIKAS, C.; WALSH, J. C. The variation of the pattern shift visual evoked response with the size of the stimulus field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1983, 55(4), 427–435.

YILMAZ, M.; BAYAZIT, Y. A.; ERBAGCI, I.; PENÇE, S. Visual evoked potential changes in migraine. Influence of migraine attack and aura. *J Neurol Sci*, 2001, 184(2), 139–141.

YILMAZ, H.; ERKIN, E.; MAVIOĞLU, H.; LAÇIN, S. Effects of oestrogen replacement therapy on pattern reversal visual evoked potentials. *Eur J Neurol*, 2000, 7(2), 217–221.

Yilmaz H, Erkin EF, Mavioğlu H, Sungurtekin U. Changes in pattern reversal evoked potentials during menstrual cycle. *Int Ophtalm* 1998; 22(1), 27–30.

YOUNG, W.B.; OSHINSKY, M. L.; SHECHTER, A. L.; GEBELINE-MYERS, C., BRADLEY, K.C., WASSERMANN, E.M. Consecutive transcranial magnetic stimulation: phosphene thresholds in migraineurs and controls. *Headache*, 2004, 44(2), 131–135.

YUCESAN, C.; SENER, O.; MUTLUER, N. Influence of disease duration on visual evoked potentials in migraineurs. *Headache*, 2000, 40(5), 384–388.

ZEKI, S. The representation of colours in the cerebral cortex. *Nature*, 1980, 284(5755), 412–418.

ZHUCHENKO, O.; BAILEY, J.; BONNEN, P.; ASHIZAWA, T.; STOCKTON, D. W.; AMOS, C.; DOBYNS, W. B.; SUBRAMONY, S. H.; ZOGHBI, H. Y.; LEE, C. C. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet*, 1997, 15(1), 62–69.

7. Přílohy

Příloha 1: Přehledný referát.

PŘEHLEDNÝ REFERÁT

REVIEW ARTICLE

Význam a limitace zrakových evokovaných potenciálů ve studiu patofyziologie migrény

Significance and Limitations of Visual Evoked Potentials in the Study of Pathophysiology of Migraine

Souhrn

Dysfunkce centrálního nervového systému je považována za primární faktor v patofyziologii migrény. Neurofyziologické techniky umožňují neinvazivně testovat patofyziologické hypotézy u migrény. Zrakové evokované potenciály (Visual Evoked Potentials, VEP) jsou historicky i v současné době v tomto směru vedoucí modalitou, i když klasické hodnocení VEP se ukázalo být nepřínosné. Abnormní zpracování zrakové informace u migrény dokládá snížení anebo chybění fyziologického poklesu amplitudy VEPs (deficit habituace) na protrahovanou zrakovou stimulaci. Shrnující článek přináší výběr studií s VEP u migrény včetně recentních studií využívajících modulační postupy neurální excitability (transkraniální magnetická stimulace, hyperventilace, světelná deprivace). Na základě poznatků o habituaci VEP u migrény lze podpořit teorii snížené preaktivní úrovně kortexu v interiktálním období, a to na podkladě převahy inhibičních mechanismů v důsledku funkční thalamo-kortikální diskonekce. Migrénu však charakterizují cyklické změny kortikální aktivity – v preiktální a ictální fázi nebyl zjištěn deficit habituace VEP.

Abstract

Dysfunction of the central nervous system is considered to be the primary factor in the pathophysiology of migraines. Neurophysiological techniques enable non-invasive testing of pathophysiological hypotheses of migraines. In this respect, Visual evoked potentials (VEP) are historically and currently the leading modality, even though the traditional assessment of VEP did not prove useful. Abnormal processing of visual information in migraines is demonstrated by reduced or absent physiological decline in VEP amplitude (habituation deficit) during prolonged visual stimulation. This review article presents a selection of studies with VEP for migraine, including recent studies using neural excitability modulation (transcranial magnetic stimulation, hyperventilation and light deprivation). The findings from studies of habituation to VEP in migraines can support the theory of reduced preactivation thresholds of the cortex in the interictal period, based on the predominance of inhibitory mechanisms due to thalamo-cortical functional dissociation. However, migraine is characterized by cyclic changes in cortical activity – there is no VEP habituation deficit in preictal and ictal phases.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study. Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

M. Bednář¹, J. Kremláček^{2,3}, Z. Kubová², R. Taláb⁴

¹ Rehabilitační klinika LF UK

a FN Hradec Králové

² Ústav patologické fyziologie LF UK v Hradci Králové

³ Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁴ LF UK v Hradci Králové



MUDr. Michal Bednář
Rehabilitační klinika
LF UK a FN
Nezvalova 265
500 03 Hradec Králové
e-mail: michal.bednar@fnhk.cz

Přijato k recenzi: 14. 9. 2012
Přijato do tisku: 11. 12. 2012

Klíčová slova

zrakové evokované potenciály – migréna – patofyziologie – habituace

Key words

visual evoked potentials – migraine – pathophysiology – habituation

Úvod

Migréna je stále chápána jako onemocnění, které je spojeno s hyperexcitabilitou centrálního nervového systému [1]. Výsledky neurofyzilogických studií u migrény s významným podílem zrakových evokovaných potenciálů (Visual Evoked Potentials, VEP) však v posledních téměř třech desetiletích přinesly zásadní změnu v chápání neuronálních procesů spojených s migrénou.

V souvislosti s elektrofyziologickými nálezy u migrény začal být skloňován termín habituace, který byl do té doby v neurofyzilogii zcela cizí. Habituace je obecný biologický fenomén, jímž se označuje pokles odpovědi na opakovaný podnět. V širším kontextu se jedná o jednoduchou formu neasociativního učení. Jde o aktivní proces na úrovni centrálního nervového systému, který by měl splňovat další předpoklady, např. proces dishabituace (promptní vymizení habituace, pokud je stimulace přerušena jiným podnětem) [2]. V běžné klinické praxi v neurologii, kdy je diagnostika VEP obvykle zaměřena na detekci demyelinizační prechizmatické léze zrakové dráhy, je vyšetřován a zprůměrněn určitý počet odpovědí (obvykle 100–250) a výsledkem je jediná křivka. Pokud je záznam VEP rozdělen do více bloků, je možné sledovat pokles odpovědi (amplitudy VEPs) v čase jako reakci na protahovanou stimulaci. Tento pokles bývá autory prací terminologicky ne zcela přesně označován jako habituace. Na poklesu amplitudy odpovědi na senzorní stimulaci se nepochybně podílí i adaptace na receptorové úrovni a únava.

Po úvodu do problematiky VEP, který je pro další porozumění textu nezbytný, předkládáme výběr studií s VEP u migrény se zřetelem na interpretaci jejich výsledků ve vztahu k její patofyzilogii. Zabýváme se také limitacemi a příčinami diskrepancí výsledků těchto studií.

Zrakové evokované potenciály (Visual Evoked Potentials, VEP)

VEPs jsou bioelektrické koreláty neuronální aktivity zrakového kortexu vyvolané jako reakce na přesně definovaný podnět. Jedná se o potenciály v řádu mikrovoltů, snímáné povrchovými elektrodami ze skalpu nad zrakovým kortexem. Zaznamenaná odezva obsahuje také spontánní EEG aktivitu (obvykle potlačenou metodou zprůměrnění – averaging).

Přítomnost vysokých prostorových frekvencí s dostatečným kontrastem při zvratu světých a tmavých polí šachovnice na obrazovce monitoru (Pattern-Reversal VEP, PR-VEP) u vyšetřované osoby vede k predilekční aktivaci makulární části sítnice a primární zrakové kůry [3]. Nad primárním zrakovým kortexem (oblast V1) je registrován výrazný trifázický potenciál, označovaný jako NPN komplex (negativní, pozitivní a negativní vlna). Jednotlivé vlny NPN komplexu se označují podle latence (v ms), ve kterých se typicky vyskytují (N70 nebo N75, P100, N135 nebo N140, event. N145), někdy jen jako odpovědi N1_P1_N2.

Mezi základní parametry stimulace patří velikost čtverců šachovnicového podnětu, jas (luminance), kontrast a frekvence stimulace [4]. Velikost čtverců je udávána jako úhlová velikost v úhlových minutách (') či stupních ($1^\circ = 60'$ a odpovídá $1/360$ kruhu) – jedná se o vyjádření úhlu, pod kterým vyšetřovaná osoba vidí stranu čtverce. Druhou možností, jak definovat velikost čtverců, je tzv. prostorová frekvence, která je definována jako počet čtverců, jež lze pozorovat pod prostorovým úhlem 1° (v anglické literatuře v jednotkách c/deg, resp. cpd – „cycles per degree“). Jas stimulačního pole je udáván v cd/m^2 , kontrast v % jako podíl rozdílu a součtu jasů světých a tmavých polí. Frekvence stimulace (v Hz) je dána počtem opakování stimulačního vzorce za 1 s.

Při užití stimulačního paradigmatu s pohybem struktury v zorném poli dochází k převažující aktivaci periferních částí sítnice (magnocelulárního systému) a navazujícího dorzálního proudu zrakové dráhy a extrastriátového zrakového kortexu (zejména area V5, mediotemporální oblast) [3]. Z praktického hlediska (relativně nízká interindividuální variabilita) se ukázala být nejvýhodnější reakce na začátek pohybu, tzv. Motion-onset VEP (M-VEP), jejíž hlavní komponentou je negativní vrchol N2 (s latencí kolem 160–200 ms). Vrchol P1 (s latencí cca 120–130 ms) naproti tomu odpovídá aktivitě parvocelulárního systému [3].

Charakteristiky VEPs jsou ovlivněny parametry použité stimulace. Charakter stimulačního podnětu je rozhodující pro cílovou aktivaci určité části sítnice a dalších subsystémů zrakové dráhy až po kortikální oblasti, což je nutné

zohlednit v umístění elektrod (O_2 pro PR-VEP, $\text{O}_2/\text{O}_1/\text{O}_2/\text{P}_2$ u M-VEP, dle systému 10–20). Pro vyšetření parvocelulárního systému bývá doporučováno užití vysokého kontrastu a vysoké prostorové frekvence, pro vyšetření magnocelulárního systému (N2 odpověď při M-VEP) opačné parametry [5].

Při nižší luminanci a nižším kontrastu se snižuje amplituda PR-VEPs, stejně tak při nižší zrakové ostrosti [6]. V dospělosti se s věkem prodlužují latence a klesá amplituda VEPs. U M-VEP byl zjištěn významnější vliv stárnutí než u PR-VEP [7].

Omland et al ve své práci zjistili, že paradigma stimulačního podnětu u PR-VEP ovlivňuje habituaci VEPs. Habituace byla nejvýraznější při užití malých čtverců ($8'$) a relativně vyšší frekvence stimulace (3 Hz ve srovnání s 1,5 Hz). Při užití velkých čtverců ($65'$) nebyla habituace vyvolána vůbec [8].

Studie se zrakovými evokovanými potenciály (Pattern-Reversal VEP) u migrény

PR-VEPs se staly vedoucí metodikou ve výzkumu centrálního zpracování zrakové informace u migrény. Literární údaje o M-VEP u migrény prakticky chybí. Výjimkou je práce Szanyi et al, kdy byly u migreniků do studie zařazeny vedle PR-VEP i M-VEP, avšak design studie neumožňoval hodnocení habituace [9].

Detailní přehled studií s PR-VEPs u migrény podrobně uvádí přehledný článek J. Schoenena et al z roku 2003 [10]. Vyšetřování PR-VEP v klasickém schématu se ukázalo nepřínosné, výsledky byly značně rozporuplné (od vyšších po nižší amplitudy a/nebo prodloužení či zkrácení latencí). Byly používány velmi rozdílné metodiky, např. velikost čtverců kolísala od $8'$ do $50'$, frekvence stimulace od 1 do 3,9 Hz, počet zprůměrněných odpovědí od 50 do 256. Soubory migreniků a zdravých dobrovolníků se pohybovaly většinou v počtu od 10 do 60, průměrný věk většinou mezi 30 a 40 lety. Hlavní limitací těchto studií se ukázalo být nedostatečné sledování faktorů, které mohly ovlivnit parametry VEPs. Jednalo se zejména o definici interiktálního období, resp. časového vztahu k předchozí a následné atace migrény.

Přelomovou prací se ukázala být práce autorů Schoenena et al z roku 1995, v níž

byla poprvé užita metoda hodnocení amplitud PR-VEPs zprůměrněných v několika blocích, takže bylo možné sledovat pokles amplitudy VEPs ve vztahu k prvnímu bloku. Zatímco u zdravých dobrovolníků byla nalezena předpokládaná redukce amplitudy (a nazývána habituací), tak u migreniků byl nalezen deficit habituace, resp. dokonce vzestup amplitudy VEPs (potenciace) [11]. Následovaly další práce, které obecně deficit habituace potvrzovaly [12–19], i když ne všechny [20,21]. Důvody pro diskrepanci nálezů byly v rozdílné metodologii a v načasování vyšetření (preiktální vs interiktální fáze migrény).

V kontextu nálezů, které ukázaly, že během ataky migrény a těsně před migrénou nebyl zjištěn deficit habituace [15], začal být postupně kladem důraz na přesné definování interiktálního období (většinou 72 hod před atakou migrény a po ní).

Nižší amplituda iniciálního bloku VEPs u migreniků ve srovnání se zdravými jedinci vedla k interpretacím o nižší preaktivní úrovni zrakového kortexu, tedy o „hypoexcitabilitě“ v interiktálním období (v kontradikci s převládající představou hyperexcitability kortexu u migrény) [22]. Byla zjištěna korelace mezi amplitudou iniciálního bloku VEPs a následnou velikostí habituace [18]. Nižší preaktivní úroveň kortexu pravděpodobně souvisí s deficitem habituace (zdraví jedinci podle této teorie snadno dosáhnou „stropu“ v aktivaci kortexu při opakované stimulaci a vykazují habituaci, zatímco migrenici „začínají“ na nižší úrovni aktivace kortexu, proto nedosáhnou tohoto „stropu“ a habituaci nevykazují) [22].

Deficit habituace VEP nebyl ovlivněn aplikací červeného světla (při použití barevných brýlí), které u jinak zdravých jedinců vede k potenciaci – což koresponduje s představou, že zrakový kortex migreniků v interiktálním období není zvýšeně excitabilní [23].

Bohotin et al užili repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci (rTMS) zrakového kortexu, aby sledovali její modulační efekt na habituaci následně snímaných PR-VEPs. Vysokofrekvenční 10 Hz rTMS (facilitační) vedla k obnově habituace u migreniků, zatímco nízkofrekvenční 1 Hz rTMS (inhibiční) neměla u migreniků signifikantní efekt. Tyto nálezy znovu podpořily teorii o bazální hypoaktivitě zra-

kového kortexu migreniků v interiktálním období [24].

Světelná deprivace zvyšuje excitabilitu zrakového kortexu, a to cestou snížení aktivity („down regulace“) inhibičních GABAergních okruhů (GABA – kyselina gama-aminobutyrová). Jedná se vlastně o model deafferentace zrakového kortexu [25]. Palermo et al zkoumali vliv světelné deprivace a současně aplikované rTMS zrakového kortexu na habituaci PR-VEPs u zdravých jedinců. Zjistili, že vysokofrekvenční 10 Hz rTMS (excitační) dokáže restituovat defektní habituaci, která byla navozena světelnou deprivací. Tyto výsledky byly interpretovány v tom smyslu, že pro vznik habituace jsou podstatné právě inhibiční mechanismy, významnou roli zde zřejmě hrají GABAergní okruhy [26].

Světelná deprivace u migreniků nevedla ke změně habituace PR-VEPs, došlo k významné redukci amplitudy prvního bloku PR-VEPs ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Autoři uzavírají, že za deficitem habituace u migreniků nestojí inhibiční mechanismy deaktivované světelnou deprivací [27].

Coppola et al zkoumali vliv hyperventilace na habituaci PR-VEPs. Hyperventilace u zdravých dobrovolníků vyvolala deficit habituace, u migreniků prohloubila preexistující deficit habituace. Autoři se v interpretaci odvolávají na předpokládaný inhibiční vliv neuronálních a chemických změn indukovaných hyperventilací (snížený mozkový průtok, zvýšená hladina laktátu, alkalóza, hypokapnie), a to primárně na subkortikální struktury (thalamus, retikulární formace mezencefala) [28]. Hyperventilace, která běžně provází stres, může být nahrazena jako provokující faktor vzniku migrenózního záchvatu. Paradoxně však právě bezprostředně před atakou migrény není zjišťován deficit habituace.

Analýza vysokofrekvenčních oscilací VEPs v gama pásmu (Gamma Band Oscillations, GBOs) ukázala u migreniků redukci amplitud časných komponent (korespondujících s thalamo-kortikální aktivací) i sníženou habituaci pozdních odpovědí (reprezentujících postsynaptickou kortikální aktivitu). Autoři na základě těchto výsledků předkládají hypotézu, že funkční thalamo-kortikální diskonekce (hypofunkce serotoninergních drah) vede k nižší preaktivní

úrovni kortexu, což indukuje deficit habituace [18].

Aplikace bolestivého podnětu u zdravých jedinců vedla k dishabituaci [29], zatímco u migreniků nikoli, což bylo interpretováno jako korelát hypoaktivity monoaminergních kmenových jader, která modulují thalamo-kortikální dráhy [19].

Obecně ve studiích s VEP u migrény nebyly zjištěny zásadní rozdíly ve výsledcích u migrény s auroou a migrény bez aury [10].

Diskuze

Příčiny určitých rozdílů ve výsledcích studií s VEP u migrény je nutné hledat v nesourodosti souboru subjektů ve studiích (migreniků i zdravých dobrovolníků, odlišností ve věku, v tíži a charakteru migrény, v délce trvání migrény, v rozdílném načasování vyšetření a kontroly interiktálního období, fáze menstruačního cyklu u žen apod.) a také v rozdílné metodice při vyšetřování VEP (parametry stimulace, způsob hodnocení, počet odpovědí v jednotlivých blocích apod.) – u vybraných studií detailně v tab. 1.

Hlavní limitací studií s VEP v aplikaci pro stanovení habituace je nepochybně množství faktorů, které na neuronální aktivitu kortexu v průběhu vyšetření působí. Některé z nich lze považovat za velmi obtížné ovlivnitelné – afektivní stav v době vyšetření, ospalost, ztrátu pozornosti [30], vliv nikotinu či kofeinu, vliv medikace, hormonální vlivy u žen apod.

Zajímavé je, že v žádné ze studií nebylo zohledněno užívání magnezia, které pacienti s migrénou často užívají (i jako volně prodejné preparáty). Přitom byl konstatován pokles amplitudy VEPs při zvýšení sérové hladiny magnezia, je-li u migreniků užíváno profylakticky [31]. V průběhu menstruačního cyklu anebo při hormonální substituční léčbě byly zjištěny vyšší amplitudy PR-VEPs při vyšších hladinách estrogenů [32,33]. Byl dokumentován také vliv medikace na habituaci PR-VEPs – profylaktická medikace betablokatory vedla k odstranění deficitu habituace PR-VEPs u migreniků [34], stejně tak medikace fluoxetinem ze skupiny SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) [16].

Nepřilíh jasný je fyziologický význam fenoménu habituace v souvislosti s nálezy u migrény. Zdá se, že deficit habituace může působit selhání fyziologické ochrany mozku před senzorickým „přetí-

Tab. 1. Přehled vybraných studií s VEPs u migrény.

Publikace	Soubor	Metodika	Výsledky
Schoenen et al 1995 [11]	27 MO, 9 MA (28 Ž, 8 M, 32 let), ZD (12 M, 4 Ž, 33 let), 1–4 ataky/rok, ≥ 1 týden po atace migrény, bez profylaktické medikace	PR-VEP 7,9° × 7,9°, 8' kontrast 80 % 3,1 Hz monokulárně 5 bloků × 50 odpovědí Oz – akt., Fz – ref. N1 (60–90 ms), P1 (80–120 ms), N2 (90–200 ms)	potenciace amplitudy N1–P1 u MA a MO (inkrement až 39 % v 5. bloku), habituace u ZD (dekrement N1–P1 až 26 % ve 4. bloku)
Afra et al 1998 [12]	25 MO, 15 MA (31 Ž, 9 M, 30 let), 25 ZD (17 Ž, 8 M, 30 let), 1–4 ataky/rok, trvání migrény 4 měsíce – 30 let, ≥ 5 dnů po atace migrény, bez profylaktické medikace, ≥ 48 hod bez medikace	PR-VEP 8' kontrast 80 % 3,1 Hz monokulárně 15 bloků × 100 odpovědí Oz – akt., Fz – ref. N1, P1, N2 – stejně jako viz výše (1)	↓ amplituda N1–P1 a P1–N2 1. bloku u MO/MA než u ZD, není korelace ke klinickým charakteristikám, ↓ habituace MO/MA než u ZD
Oelkers et al 1999 [20]	13 MO, 13 MA (25 Ž, 1 M, 29,1 ± 5,9 let), 28 ZD (18 Ž, 10 M, 27,1 ± 4,1 let), trvání migrény nejméně 2 roky (průměr 17,1 ± 6,9 let), 72 hod před/po atace migrény, bez profylaktické terapie 6 měsíců	PR-VEP 12 × 15° (0,5, 1, 2 a 4 c.p.d.) kontrast > 99 % 1 Hz binokulárně 5 bloků × 50 odpovědí Oz – akt., A1/A2 – ref., N1–P1, P1–N2, N2 (superpozice N130/N180) „maskovací“ hluk 50 dB – sluchátka	↑ latence N2 (u menších čtverců a vyšší prostorové frekvence), signifikantně u MA (tendence u MO), habituace bez signifikantního rozdílu u MO, MA a ZD
Afra et al 2000 [23]	12 MA (6 M, 6 Ž, 34 ± 16 let), 10 ZD (8 Ž, 2 M, 28 ± 6 let), 1–6 atak migrény/1 rok, trvání migrény 2–25 let, 3 dny před/po atace migrény, bez profylaktické medikace	PR-VEP 8' kontrast 80 % 3,1 Hz monookulárně 5 bloků × 50 odpovědí bez brýlí × brýle – zelené, žluté, červené, modré, Oz – akt., Fz – ref. N1 (60–90 ms), P1 (80–120 ms)	bez brýlí habituace u ZD, ne u MA, u ZD signifikantní potenciace N1–P1 pouze u červených brýlí (hlavně v 3. bloku), u MA bez signifikantních rozdílů
Afra et al 2000 [13]	37 MO (trvání 15 ± 11 let, 4 ± 3 ataky/měsíc), 22 MA (trvání 14 ± 8 let, 2 ± 0,5 atak/měsíc) – 46 Ž a 13 M (33 ± 11 let), 23 ZD (18 Ž, 5 M, věk: 27 ± 7 let), 3 dny před a po atace migrény, bez profylaktické medikace	PR-VEP 8' kontrast 80 % 3,1 Hz monookulárně 5 bloků × 50 odpovědí Oz – akt., Fz – ref. N1, P1 – stejně jako výše	negativní korelace mezi amplitudou 1. bloku a změnou amplitudy 5. bloku u všech skupin (oproti MO/MA u ZD ↑ amplituda 1. bloku a ↓ amplituda 5. bloku)
Sand et al 2000 [21]	15 MO (12 Ž, 3 M, 39 let), 6 MA (4 Ž, 2 M, 41 let), 22 ZD (18 Ž, 4 M, 39,5 let) • skupina před atakou (ataka do 24 hod po VEPs, n = 8) • skupina interiktální (ataka ≥ 3 dny před/po VEPs, n = 13)	PR-VEP 33'a 8', 18° × 14° kontrast 97 % 2 Hz monokulárně 2 bloky × 100 odpovědí Oz – akt., Fz – ref. N70 (50–80 ms), P100 (80–120 ms), N145 (120–200 ms)	u ZD habituace při malých čtvercích, ale potenciace při středně velkých čtvercích, MO/MA (před atakou) – habituace při malých čtvercích, ostatní bez signifikantních nálezů

Publikace	Soubor	Metodika	Výsledky
Judit et al 2000 [15]	MO/MA – 8 (1 den před atakou), 15 (během ataky), 22 (1 den po atace), 10 (2 dny po atace), 37 MO (více než 3 dny před/po atace), bez profylaktické i akutní medikace	PR-VEP 8' kontrast 80 % 3,1 Hz monokulárně 2 min., bloky o 50 odpovědích Oz – akt., Fz – ref. N1 (60–90 ms), P1 (80–120 ms), amplituda N1–P1	ve srovnání s interiktální skupinou 1 den před atakou signifikantně ↑ habituace, při atace tendence k ↑ habituaci, 1 a 2 dny po atace tendence k potenciaci
Bohotin et al 2002 [24]	20 MO, 10 MA (25 Ž, 5 M, věk $33,5 \pm 10,8$ let), 1–8 atak/měsíc (průměr $2,31 \pm 2,14$ let), trvání migrény 1–30 let (průměr $13,71 \pm 11,29$ let), bez profylaktické medikace ≥ 3 měsíce, ≥ 3 dny před/po atace migrény, 24 ZD (14 Ž, 10 M, $23,5 \pm 2,5$ let), bez primární bolesti hlavy v RA, Ž 12.–14. den menstruačního cyklu	PR-VEP před a po rTMS 8' kontrast 80% monokulárně 3,1 Hz 6 bloků \times 100 odpovědí, Oz – akt., Fz – ref. N1, P1, N2 – stejně jako [9] 2 sezení, interval 24 hod, rTMS 1 Hz – inhibiční (900 pulzů/15 min.), rTMS 10 Hz – excitační (900 pulzů, 18 sérií po 5 s s 10 s pauzou, prahová intenzita (fosfény) nebo 110% motorického prahu, rTMS ve tmě, cívka 7,0 cm průměr, 1,2 T	u MA a MO nižší amplituda VEPs 1. bloku před rTMS oproti ZD, 1 Hz rTMS ↓ habituace u ZD, 10 Hz rTMS u MA/MO – restituce habituace
Coppola et al 2010 [28]	18 MA/MO (11 Ž, 7 M, 30,5 let), 18 ZD (12 Ž, 6 M, 27,1 let), ≥ 3 dny před/po atace migrény, střední část menstruačního cyklu u Ž, ZD bez OA/RA migrény a epilepsie, bez spánkové deprivace a užívání alkoholu/kofeinu 1 den přes, vizus lepší než 8/10	PR-VEP před a po HV (3 min) 16' kontrast 80 % monokulárně 3,1 Hz 6 bloků \times 100 odpovědí (95 „artifact-free“) N1 (60–90 ms), P1 (80–120 ms), N2 (125–150 ms), amplituda N1–P1, P1–N2	po HV u ZD ↓ amplituda 1. bloku a ↓ habituace, u MA/MO po HV ↓ amplituda 1. bloku (nižší než u ZD před HV) a prohloubení deficitu habituace
Coppola et al 2011 [27]	17 MO (14 Ž, 3 M, $28,9 \pm 12,4$ let), 17 ZD (14 Ž, 3 M, $28,8 \pm 11,4$ let)	PR-VEP před a po 1h SD parametry PR-VEPs stejné jako [27]	po SD u ZD ↓ amplituda 1 bloku a ↓ habituace, u MO po SD ↓ amplituda 1. bloku (nižší než u ZD před SD) a bez vlivu na deficit habituace

MO – pacient s migrénou bez aury, MA – pacient s migrénou s aurou, ZD – zdravý dobrovolník, M – muž, Ž – žena, PR-VEP – Pattern Reversal Visual Evoked Potentials („reverzační“ zrakové evokované potenciály), rTMS – repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (repetitivní transkraniální magnetická stimulace), HV – hyperventilace, SD – světelná deprivace

mulováním“, což může hrát roli v patofyziologii migrény [35].

V žádné z prací nebylo použito přerušení zrakové stimulace jiným podnětem, aby byla skutečně odlišena habituace od senzorycké adaptace a únavy, případně ztráty pozornosti či vigility.

Závěr

Neurofyziologické studie u migrény činí teorii prosté hyperexcitability centrálního nervového systému v současnosti neudr-

žitelnou. Deficit habituace u migrény v interiktálním období je v současné době vysvětlován převahou inhibiční mechanismů v důsledku funkční thalamo-kortikální dysrytmie (diskonekce). V preiktální a ictální fázi migrény není deficit habituace přítomen.

Deficit habituace byl u migrény opakovaně popsán napříč různými modalitami evokovaných odpovědí – u sluchových evokovaných potenciálů (Brainstem Auditory Evoked Potentials, BAEP), somato-

senzitivních evokovaných potenciálů (Somatosensory Evoked Potentials, SSEP), u CNV (Contingent Negative Variation) a u kognitivních evokovaných potenciálů (vlny P300), ale také u blink reflexu – detailně v přehledném článku autorů Coppola et al [36].

Na druhou stranu fakt, že deficit habituace při různé senzorycké stimulaci byl nalezen i u jiných onemocnění (např. u titnitu, schizofrenie, Parkinsonovy nemoci nebo u bolestí zad), vede k hypotéze, že

fenomén deficientní habituace není specifický pro migrénu, ale je jen projevem chronicity onemocnění [37].

V budoucnosti lze očekávat propojení elektrofyziologických studií s výzkumem na úrovni molekulární genetiky a buněčného metabolismu u migrény. Elektrofyziologické studie mohou pomoci v hledání a sledování účinku farmak v léčbě migrény, i když korelace mezi elektrofyziologickým efektem a účinkem léčby nemusí být vždy těsná (např. SSRI nepředstavují první volbu v profylaxi migrény). Vízí do budoucnosti je nepochybně i s pomocí elektrofyziologických studií ještě bližší poznání patofyziologie migrény s vyústěním do účinnějších terapeutických postupů (včetně využití efektu rTMS).

Literatura

1. Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1990; 8(4): 817–828.
2. Thompson RF. Habituation: a history. *Neurobiol Learn Mem* 2009; 92(2): 127–134.
3. Kuba M. Motion-onset visual evoked potentials and their diagnostic applications. Hradec Králové: Nucleus 2006.
4. Stejskal J et al. Evokované odpovědi a jejich klinické využití. Praha: Praga Publishing 1993.
5. Kubova Z, Kuba M, Spekreijse H, Blakemore C. Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Res* 1995; 35(2): 197–205.
6. Bartel PR, Vos A. Induced refractive errors and pattern electroretinograms and pattern visual evoked potentials: implications for clinical assessments. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 92(1): 78–81.
7. Langrova J, Kuba M, Kremláček J, Kubova Z, Vit F. Motion-onset VEPs reflect long maturation and early aging of visual motion-processing system. *Vision Res* 2006; 46(4): 536–544.
8. Orland PM, Nilsen KB, Sand T. Habituation measured by pattern reversal visual evoked potentials depends more on check size than reversal rate. *Clin Neurophysiol* 2011; 122(9): 1846–1853.
9. Szanyi J, Kuba M, Kremláček J, Chlubnová J, Waberžinek G. Elektrofyziologické nálezy u migrény. *Cesk Slov Neurol N* 2001; 64(97(6): 349–354.
10. Schoenen J, Ambrosini A, Sándor PS, Maertens de Noordhout A. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiological significance. *Clin Neurophysiol* 2003; 114(6): 955–972.
11. Schoenen J, Wang W, Albert A, Delwaide PJ. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur J Neurol* 1995; 2(2): 115–122.
12. Afra J, Cecchini AP, De Pasqua V, Albert A, Schoenen J. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. *Brain* 1998; 121(2): 233–241.
13. Afra J, Cecchini AP, Sándor PS, Schoenen J. Comparison of visual and auditory evoked cortical potentials in migraine patients between attacks. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(6): 1124–1129.
14. Wang W, Wang GP, Ding XL, Wang YH. Personality and response to repeated visual stimulation in migraine and tension-type headaches. *Cephalalgia* 1999; 19(8): 718–724.
15. Judit A, Sándor PS, Schoenen J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia* 2000; 20(8): 714–719.
16. Ozkul Y, Bozlar S. Effects of fluoxetine on habituation of pattern reversal visually evoked potentials in migraine prophylaxis. *Headache* 2002; 42(7): 582–587.
17. Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Schoenen J. Nocturnal blink reflex and visual evoked potential habituations are correlated in migraine. *Headache* 2005; 45(10): 1388–1393.
18. Coppola G, Ambrosini A, Di Clemente L, Magis D, Fumal A, Gérard P et al. Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine: an indication of thalamocortical dysrhythmia? *Cephalalgia* 2007; 27(12): 1360–1367.
19. Coppola G, Currà A, Serrao M, Di Lorenzo C, Gorini M, Porretta E et al. Lack of cold pressor test-induced effect on visual-evoked potentials in migraine. *J Headache Pain* 2010; 11(2): 115–121.
20. Oelkers R, Grosser K, Lang E, Geisslinger G, Kobal G, Brune K et al. Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain* 1999; 122(6): 1147–1155.
21. Sand T, Vingen JV. Visual, long-latency auditory and brainstem auditory evoked potentials in migraine: relation to pattern size, stimulus intensity, sound and light discomfort thresholds and pre-attack state. *Cephalalgia* 2000; 20(9): 804–820.
22. Schoenen J. Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine: a link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation? *Bio-med Pharmacother* 1996; 50(2): 71–78.
23. Afra J, Ambrosini A, Genicot R, Albert A, Schoenen J. Influence of colors on habituation of visual evoked potentials in patients with migraine with aura and in healthy volunteers. *Headache* 2000; 40(1): 36–40.
24. Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Gérard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain* 2002; 125(4): 912–922.
25. Boroojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Mechanism underlying rapid experience-dependent plasticity in the human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(25): 14698–14701.
26. Palermo A, Giglia G, Vigneri S, Cosentino G, Fierro M, Brighina F. Does habituation depend on cortical inhibition? Results of an rTMS study in healthy subjects. *Exp Brain Res* 2011; 212(1): 101–107.
27. Coppola G, Crémers J, Gérard P, Pierelli F, Schoenen J. Effects of light deprivation on visual evoked potentials in migraine without aura. *BMC Neurol* 2011; 11: 91.
28. Coppola G, Currà A, Sava SL, Alibardi A, Parisi V, Pierelli F et al. Changes in visual-evoked potential habituation induced by hyperventilation in migraine. *J Headache Pain* 2010; 11(6): 497–503.
29. Coppola G, Serrao M, Currà A, Di Lorenzo C, Vatrika M, Parisi V et al. Tonic pain abolishes cortical habituation of visual evoked potentials in healthy subjects. *J Pain* 2010; 11(3): 291–296.
30. Kremláček J, Kuba M, Kubova Z, Langrova J, Vit F, Szanyi J. Within-session reproducibility of motion-onset VEPs: effect of adaptation/habituation or fatigue on N2 peak amplitude and latency. *Doc Ophthalmol* 2007; 115(2): 95–103.
31. Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res* 2008; 21(2): 101–108.
32. Yilmaz H, Erkin EF, Mavioglu H, Sungurtekin U. Changes in pattern reversal evoked potentials during menstrual cycle. *Int Ophthalmol* 1998; 22(1): 27–30.
33. Yilmaz H, Erkin E, Mavioglu H, Laçin S. Effects of oestrogen replacement therapy on pattern reversal visual evoked potentials. *Eur J Neurol* 2000; 7(2): 217–221.
34. Sándor PS, Afra J, Ambrosini A, Schoenen J. Prophylactic treatment of migraine with beta-blockers and riboflavin: differential effects on the intensity dependence of auditory evoked cortical potentials. *Headache* 2000; 40(1): 30–35.
35. Ambrosini A, Schoenen J. Electrophysiological response patterns of primary sensory cortices in migraine. *J Headache Pain* 2006; 7(6): 377–388.
36. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem* 2009; 92(2): 249–259.
37. Stankewitz A, May A. The phenomenon of changes in cortical excitability in migraine is not migraine-specific – a unifying thesis. *Pain* 2009; 145(1–2): 14–17.

www.kardiologickarevue.cz

Habituace je významnější na pohybový podnět ve srovnání s reverzačním podnětem – pilotní studie

Habituation is more Accentuated by Motion-Onset Stimuli than Compared with Pattern Reversal Stimuli – a Pilot Study

Souhrn

Úvod: Stanovení habituace (redukce odpovědi na opakovaný podnět) pomocí amplitudy zrakových evokovaných potenciálů (Visual Evoked Potentials, VEP) se běžně neužívá, představuje tudíž inovativní metodiku VEP s potenciálem pro výzkumné aplikace napříč neurovědními obory. **Cíl:** Cílem této studie bylo ověřit použitelnost VEP pro stanovení habituace a prozkoumat, který typ zrakového podnětu (pohybový nebo strukturální s nízkým či vysokým kontrastem) je v daném případě nejvýznamnější. **Metodika:** Testován byl soubor 12 zdravých dobrovolníků (9 žen, 3 muži) ve věku 22 až 39 let pomocí tří druhů VEP – s užitím reverzačního stimulačního podnětu (Pattern Reversal VEP, PR-VEP) s kontrastem 14, resp. 85 % a stimulace pohybem (Motion-onset VEP, M-VEP). VEPs byly snímány v pěti blocích o 60 odpovědích. **Výsledky:** Hodnocena byla změna amplitudy hlavních komponent jednotlivých typů VEP. Přes vysokou variabilitu výsledků jsme zjistili, že s výjimkou vysokého kontrastu statisticky významně souvisel faktor času s amplitudami VEPs (ANOVA s opakováním). Při srovnávání průměrných amplitud prvního a druhého bloku VEPs s pátým jsme našli statisticky menší amplitudy pro M-VEPs. U reverzační stimulace byl pokles statisticky významný pouze při srovnání druhého a pátého bloku (Wilcoxonův párový test). **Závěr:** M-VEP se jeví jako výhodnější pro studie s habituací ve srovnání s PR-VEP.

Abstract

Introduction: Assessment of habituation (reduced response to repeated stimuli) using visual evoked potential (VEP) amplitudes represents an innovative and so far infrequent application of VEP that, nevertheless, has a potential to be used in research across all disciplines of neuroscience. **Objective:** The aim of this study was to verify applicability of VEP in assessing habituation and to identify types of visual stimuli (motion versus structural with low or high contrast) that would be the most useful in specific cases. **Methods:** A study group of 12 healthy volunteers (9 women, 3 men) aged 22–39 years was tested using three kinds of VEP – Pattern Reversal VEP (PR-VEP) with 14% and 85% luminance contrasts, respectively, and Motion-onset VEP (M-VEP). VEPs were recorded in 5 blocks of 60 responses. **Results:** The study evaluated amplitude variations of the main components of each type of VEP. Despite high variability in the results and with an exception of the high contrast stimulus, a statistically significant association was found between the time factor and VEP amplitudes (repeated measures ANOVA). Comparison of the mean amplitude of the first and second block of VEPs with the fifth revealed statistically smaller amplitudes for the M-VEPs. In the pattern reversal stimulation, the amplitude drop was only statistically significant when comparing the second and the fifth block (Wilcoxon paired test). **Conclusion:** M-VEP, as opposed to PR-VEP, seems more suited for the study of habituation.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

M. Bednář¹, J. Kremláčková^{2,3}, Z. Kubová², R. Taláb⁴

¹ Rehabilitační klinika
LF UK a FN Hradec Králové

² Ústav patologické fyziologie
LF UK v Hradci Králové

³ Neurologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové

⁴ LF UK v Hradci Králové

✉
MUDr. Michal Bednář
Rehabilitační klinika
LF UK a FN
Nezvalova 265
500 03 Hradec Králové
e-mail: michal.bednar@fnhk.cz

Přijato k recenzi: 14. 9. 2012
Přijato do tisku: 11. 12. 2012

Klíčová slova
habituace – zrakové evokované potenciály

Key words
habituation – visual evoked potentials

Podpořeno Grantovou agenturou ČR
309/09/0869 a programem P37/07
(PRVOUK).

Úvod

Habituace je charakterizována snížením velikosti odpovědi na opakovaný stimul. Jedná se o obecný aktivní děj na úrovni centrálního nervového systému. V širším kontextu lze habituaci vnímat

jako jednoduchou formu neasociativního učení [1].

Fyziologický význam habituace lze spatřovat v ochraně centrálního nervového systému před „přetížením“ senzoryckými informacemi [2]. Výsledný pokles odpovědi

na opakovanou stimulaci je v odborné literatuře většinou označován jako habituace, přestože měřený děj ve skutečnosti zahrnuje i další procesy (adaptace, únava).

Pro hodnocení habituace je výhodné měřit změny v odpovědi na standardizované podněty, jak je tomu v případě metodiky zrakových evokovaných potenciálů (Visual Evoked Potentials, VEP).

Zájem neurofyziologů a neurologů o fenomén habituace podnítily studie s evokovanými potenciály u migrény, které opakovaně napříč různými modalitami popsaly deficit habituace jako základní interiktální abnormitu u migrény [3].

Lze předpokládat, že deficit habituace je přítomen i u řady jiných patologických stavů. Je pravděpodobně korelátorem funkčních změn, které nemohou být detekovány pomocí běžně vyšetřovaných parametrů VEP.

Přestože se vlastní práce týká pouze relativně úzké věkové skupiny, lze habituaci jako obecný fenomén předpokládat ve všech věkových kategoriích. Změny habituace v čase jsou pravděpodobně (např. v rámci fyziologického zrání centrálního nervového systému nebo naopak v procesu stárnutí či degenerace), přestože není jasný charakter těchto změn (literární údaje v tomto směru chybí). Ve výzkumu těchto procesů může stanovení habituace v budoucnu přinést nové informace. Zejména v těchto výzkumných aplikacích může být stanovení habituace VEP (či evokovaných potenciálů obecně) do budoucna přínosem.

Tab. 1. Charakteristiky souboru.

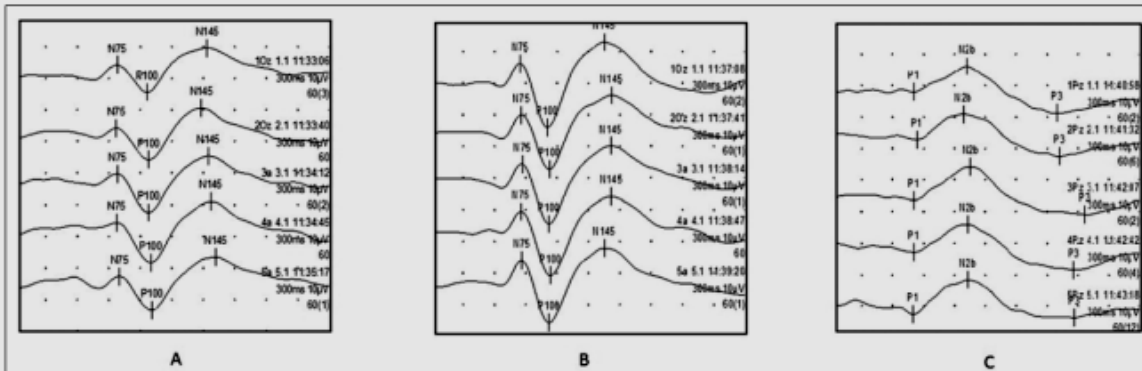
Subjekt	Pohlaví/věk	Vizus: pravé oko*	Vizus: levé oko*
1.	Ž/32	1,14	0,98
2.	Ž/30	1,34	1,57
3.	M/29	1,36	1,41
4.	Ž/35	1,00	1,28
5.	Ž/39	1,08	0,97
6.	Ž/31	0,91	0,82
7.	Ž/39	0,55	1,14
8.	Ž/38	1,31	1,21
9.	M/35	1,24	1,48
10.	M/38	1,11	0,82
11.	M/22	1,57	1,57
12.	Ž/39	1,20	1,21

Ž – žena, M – muž, * podle FrACT (Freiburg Visual Acuity and Contrast Test).

Tab. 2. Průměrný počet „artefact free“ odpovědi v jednotlivých blocích, které byly zprůměrněny (n = 12).

	1. blok	2. blok	3. blok	4. blok	5. blok
vk PR-VEP	58 ± 1,8	57 ± 2,3	57 ± 2,9	56 ± 2,7	54 ± 7,7
nk PR-VEP	57 ± 3,5	56 ± 2,6	55 ± 5,0	56 ± 3,8	57 ± 3,8
M-VEP	56 ± 5,8	54 ± 9,6	54 ± 11,3	55 ± 12,4	55 ± 8,5

vk PR-VEP – vysokokontrastní PR-VEP, nk PR-VEP – nízkokontrastní PR-VEP, M-VEP – motion-onset VEP.



Obr. 1. Ukázka vyšetření VEP v pěti po sobě jdoucích blocích o 60 odpovědích (pro hodnocení habituace):

a) vysokokontrastní PR-VEPs (ze svodu Oz),

b) nízkokontrastní PR-VEPs (ze svodu Oz),

c) motion-onset VEPs (ze svodu Pz).

Polarita – negativní nahoru. VEPs registrované v prvním bloku jsou řazeny v horní části skupiny, odpověď z posledního bloku je pak v dolní části.

Cílem naší práce bylo ověřit možnost využití VEP u člověka pro studium habituace v podmínkách neurofyzilogické laboratoře klinického pracoviště. Zařazení různých druhů stimulace nám umožnilo studovat různé části zrakového kortexu podle toho, jaký typ stimulace predilektně aktivuje různé generátory VEP – reverzační podnět primární zrakový kortex (V1), pohybový podnět extrastriální zrakovou kůru (zejména mediotemporální oblasti, V5) [4]. Zajímalo nás, na který typ

opakované stimulace bude u zdravých jedinců odpověď více habituována, a bude tedy výhodnější pro případné zařazení do studií srovnávajících nálezy za patologických stavů a u zdravých dobrovolníků.

Soubor a metodika

Soubor sestává z 12 zdravých dobrovolníků, pracovníků neurologické kliniky nebo jejich příbuzných (9 žen a 3 mužů s průměrným věkem $34 \pm 5,4$ v rozmezí 22 až 39 let). Celý soubor byl vyšetřen

v neurofyzilogické laboratoři Neurologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové v prosinci 2011 a lednu 2012. Autoři prohlašují, že studie na lidských subjektech popsaná v manuskriptu byla provedena v souladu s etickými standardy příslušné komise (institucionální a národní) odpovědné za provádění klinických studií a Helsinskou deklarací z roku 1975, revidovanou v r. 2000. Dotazníkem byla u všech subjektů ověřena nepřítomnost onemocnění centrálního nervo-

Tab. 3. Přehled amplitud VEPs v jednotlivých blocích u všech subjektů souboru.

Subjekt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
vk PR-VEP A1												
1. blok	13,1	15,5	8,8	42,1	9,5	12,5	21,0	12,6	6,9	4,2	12,5	19,3
2. blok	12,9	17,7	10,5	36,6	8,1	10,8	21,2	14,0	5,0	3,2	15,9	20,6
3. blok	13,8	16,6	8,5	36,4	10,8	8,4	19,3	10,4	5,4	5,2	15,3	18,8
4. blok	13,1	17,0	8,2	40,5	8,5	10,1	18,1	10,9	4,9	3,3	12,5	15,6
5. blok	12,0	16,5	8,4	34,4	6,4	12,7	21,5	11,0	5,2	4,0	14,0	17,4
vk PR-VEP A2												
1. blok	9,9	16,6	7,1	32,5	11,0	16,4	12,0	12,9	4,2	7,0	18,5	11,6
2. blok	11,7	18,0	8,3	29,4	9,0	13,7	11,8	13,4	3,2	7,4	12,8	9,8
3. blok	12,4	15,1	6,1	32,5	11,6	13,1	10,3	12,3	5,2	5,9	13,6	10,6
4. blok	10,0	17,3	7,7	32,5	9,9	12,9	10,7	11,2	3,3	6,7	5,6	9,6
5. blok	8,7	19,3	8,6	31,1	10,1	17,3	11,0	11,4	4,0	6,0	14,4	11,0
nk PR-VEP A1												
1. blok	5,4	4,4	5,1	19,0	9,5	7,0	11,9	6,9	3,6	8,8	12,9	12,7
2. blok	6,1	8,1	4,3	20,7	8,1	6,3	14,0	5,8	4,4	8,5	16,1	10,1
3. blok	8,7	4,4	3,7	16,8	10,8	8,4	12,2	3,6	4,3	8,2	18,9	10,4
4. blok	2,6	4,6	3,8	18,2	8,5	10,0	10,6	6,8	4,6	7,9	13,4	11,4
5. blok	3,0	6,7	4,7	16,6	6,4	6,9	10,0	6,3	2,0	7,6	12,2	9,7
nk PR-VEP A2												
1. blok	6,6	8,6	7,1	21,4	8,1	8,9	20,4	8,9	6,9	7,0	21,0	11,7
2. blok	6,0	9,7	8,3	23,4	7,8	8,8	19,6	9,3	7,8	7,4	23,3	9,7
3. blok	8,3	7,2	6,1	19,6	7,4	10,5	21,4	6,8	5,6	5,9	21,8	9,8
4. blok	6,5	8,2	7,7	19,5	7,2	10,4	17,9	9,3	6,4	6,7	23,6	11,1
5. blok	5,9	9,7	8,6	18,2	5,6	9,1	15,0	9,6	4,8	6,0	18,8	10,7
M-VEP a1												
1. blok	11,9	6,0	4,5	14,7	4,8	7,9	5,2	5,8	3,3	2,7	14,2	5,8
2. blok	12,8	5,8	2,7	11,3	4,9	6,6	6,9	4,8	3,9	3,3	12,8	5,8
3. blok	11,8	4,1	3,5	9,3	6,5	5,5	6,2	3,8	4,6	2,3	10,3	4,1
4. blok	12,5	3,7	2,9	12,1	5,8	2,5	5,5	3,3	2,4	1,3	9,9	3,5
5. blok	11,8	3,3	2,2	10,9	4,4	3,0	6,3	3,0	3,5	1,4	11,4	4,3
M-VEP a2												
1. blok	23,6	10,5	9,6	22,4	9,7	9,0	9,8	9,4	6,5	7,2	25,1	8,0
2. blok	24,0	11,2	7,9	21,0	8,5	6,2	8,8	7,4	6,3	5,3	25,2	6,9
3. blok	24,5	10,1	8,3	18,0	9,0	9,8	8,7	6,7	7,4	5,6	23,1	6,8
4. blok	25,4	10,1	8,1	20,0	10,3	5,7	8,0	5,9	5,3	3,6	23,4	7,3
5. blok	23,6	8,5	7,6	19,2	9,0	6,7	9,7	6,6	5,4	3,8	24,7	6,0

A1 – amplituda (P100–N75) [μV], A2 – amplituda (P100–N145) [μV], a1 – amplituda P1–N2b [μV], a2 – amplituda P3–N2b [μV], vk PR-VEP – vysokokontrastní PR-VEP, nk PR-VEP – nízkokontrastní PR-VEP, M-VEP – Motion-onset VEP.

Tab. 4. Párové srovnání amplitud jednotlivých bloků VEPs. Wilcoxon Matched Pairs Test, n = 12.

		Amplituda bloky VEP	Medián (horní–dolní kvartil)	Změna mediánů	p
vk	PR-VEP	A1 1 × 5	12,6 (9,2–17,2) × 12,4 (7,4–17,0)	–1,6 %	0,099
		2 × 5	13,5 (9,3–19,2) × 12,4 (7,4–17,0)	–8,2 %	0,041
	A2	1 × 5	11,8 (8,5–16,5) × 11,0 (8,7–15,9)	–6,8 %	0,255
		2 × 5	11,8 (8,7–13,6) × 11,0 (8,7–15,9)	–6,8 %	0,530
nk	PR-VEP	A1 1 × 5	7,9 (5,3–12,3) × 6,8 (5,5–9,9)	–13,9 %	0,158
		2 × 5	8,1 (12,1–5,1) × 6,8 (5,5–9,9)	–16,1 %	0,023
	A2	1 × 5	8,8 (7,1–16,1) × 9,4 (6,0–12,9)	+6,9 %	0,078
		2 × 5	9,1 (7,8–14,7) × 9,4 (6,0–12,9)	+3,3 %	0,071
M-VEP	a1	1 × 5	5,8 (4,7–9,9) × 3,9 (3,0–8,6)	–32,8 %	0,010
		2 × 5	5,8 (4,4–9,9) × 3,9 (3,0–8,6)	–32,8 %	0,002
	a2	1 × 5	9,7 (8,5–16,5) × 8,1 (6,3–14,5)	–16,5 %	0,003
		2 × 5	8,2 (6,6–16,1) × 8,1 (6,3–14,5)	–1,2 %	0,060

A1 – amplituda (P100–N75) [μV], A2 – amplituda (P100–N145) [μV], a1 – amplituda P1–N2b [μV], a2 – amplituda P3–N2b [μV], 1 × 5 – srovnání prvního a pátého bloku, 2 × 5 – srovnání druhého a pátého bloku, vk PR-VEP – vysokokontrastní PR-VEP, nk PR-VEP – nízkokontrastní PR-VEP, M-VEP – motion-onset VEP.

vého systému a užívání trvalé medikace. U žen byla zaznamenána fáze menstruačního cyklu v době vyšetření (4× folikulární fáze, 1× ovulační fáze, 2× luteální fáze) a užívání hormonální antikoncepce (2×, v obou případech perorální jednofázový kombinovaný kontracepční přípravek obsahující estrogen a progestin). Vlastní neurofyzilogické vyšetření u všech subjektů probíhalo v denní době v rozmezí 8.30–14.30. U všech subjektů před vlastním vyšetřením VEP bylo provedeno vyšetření zrakové ostrosti pomocí Landoltových C kruhů na obrazovce monitoru pomocí testu FrACT (Freiburg visual Acuity and Contrast Test) s průměrnou hodnotou $1,15 \pm 0,25$ při rozmezí 0,55–1,57 pro pravé oko a $1,21 \pm 0,26$ při rozmezí 0,82–1,57 pro levé oko. Základní charakteristiky souboru (pohlaví, věk, vizus dle FrACT) jsou uvedeny v tab. 1.

U všech subjektů byly získány tři typy VEP (podle charakteru stimulačního podnětu), v následujícím pořadí:

1. Pattern-Reversal VEP s užitím vysokého kontrastu stimulace (vk PR-VEP), vyvolané reverzací tmavých a světlých polí šachovnice (velikost čtverců 13'), s kontrastem 85 % a frekvencí reverzace 2 Hz.
2. Pattern-Reversal VEP s užitím nízkého kontrastu stimulace (nk PR-VEPs) s kontrastem 14 %, frekvencí reverzace 2 Hz a velikostí čtverců rovněž 13'. Menší čtverce jsme zvolili s ohledem na dostupné literární údaje [5], které hovoří o průkazné habituaci při

užití čtverců menších (8') na rozdíl od velkých čtverců (65').

3. Motion-onset VEP (M-VEPs) vyvolané začátkem radiálního pohybu (expanzí a kontrakcí) sinusoidálně modulovaného cirkulárního vzoru s kontrastem 14 %. Poměr pohybu a stacionárního stavu struktury byl 100 : 400 ms.

Pro generování pohybových stimulací byl využit software vyvinutý v Ústavu patologické fyziologie LF UK a FN Hradec Králové [6,7]. Při vyšetření VEP byly dodrženy následující podmínky stimulace a registrace. Jako zrakový stimulator byl využit monitor ViewSonic E70fSB v rámci komerčně dodávaného systému Medelec Synergy (Viasys Healthcare, USA) s obnovovací frekvencí monitoru 60 Hz. Pozorovací vzdálenost činila 125 cm. Stimulační plocha odpovídala rozsahu 11×14 deg. Vyšetření bylo prováděno binokulárně, fixační bod byl umístěn v centru obrazovky. Průměrný jas podnětů byl 40 cd/m². Pomocí A-D převodníku (16 Bit ADC) bylo u každého ze tří typů VEP snímáno pět bloků o 60 odpovědích, které byly zprůměrněny, resp. zprůměrněn byl počet nevyřazených („artifact free“) odpovědí (tab. 2). Délka snímaného úseku činila 300 ms, vzorkovací frekvence 20 kHz, nastavení filtrů bylo v pásmu 1–100 Hz.

Pro snímání VEP byly použity svody O₂, O₁, O₂ a P₂ (dle mezinárodního systému 10–20 pro zapojení elektrod), jako reference Fz v případě PR-VEPs a A2 (pravý ušní lalůček) v případě M-VEP. V případě

PR-VEP byly hodnoceny odpovědi pouze ze svodu O₂, v případě M-VEP byl vybrán svod s maximální velikostí amplitudy VEPs prvního bloku se stabilitou odpovědí v následujících blocích (5× O₂, 3× O₂, 2× O₁ a 2× P₂).

U PR-VEPs byl první negativní vrchol značen jako N75 (v rozmezí 75–100 ms), následující dominantní pozitivní vrchol jako P100 (v rozmezí 95–135 ms) a negativní vrchol N145 (v rozmezí 120–180 ms). V případě M-VEPs byl první pozitivní vrchol značen jako P1 (v rozmezí 45–110 ms), druhý (negativní vrchol) jako N2b (v rozmezí 105–165 ms) a třetí (pozitivní) vrchol jako P3 (v rozmezí 175–260 ms) (obr. 1).

Pro posouzení habituace byly hodnoceny mezivrcholové amplitudy pro PR-VEP (A1 = amplituda (P100–N75), A2 = amplituda (P100–N145)); pro M-VEP (a1 = amplituda (P1–N2b), a2 = amplituda (P3–N2b)).

K zajištění minimalizace vlivu možného hluku z okolí neurofyzilogické laboratoře byly během VEP u vyšetřovaných použity ucpávky do uší E-A-R Classic (polštářkové balení, hodnota útlumu 28 dB, norma EN 353-3). S ohledem na relativně krátký čas vyšetření (3× VEP s časem vyšetření 150 s) a předpoklad dobré spolupráce zdravých dobrovolníků nebylo pro sledování úrovně spolupráce a pozornosti užito kamerového systému ani systému pro provádění a hodnocení kognitivního úkolu. Proti poklesu spolupráce při vyšetření svědčí zpětně hodnocené počty

zprůměrněných „artifact free“ odpovědí v jednotlivých blocích (tab. 2). Pauza mezi vk PR-VEPs a nk PR-VEPs činila průměrně 110 ± 40 s při rozmezí 70–219 s, pauza mezi nk PR-VEPs a M-VEPs potom 101 ± 37 s při rozmezí 55–120 s.

Výsledky

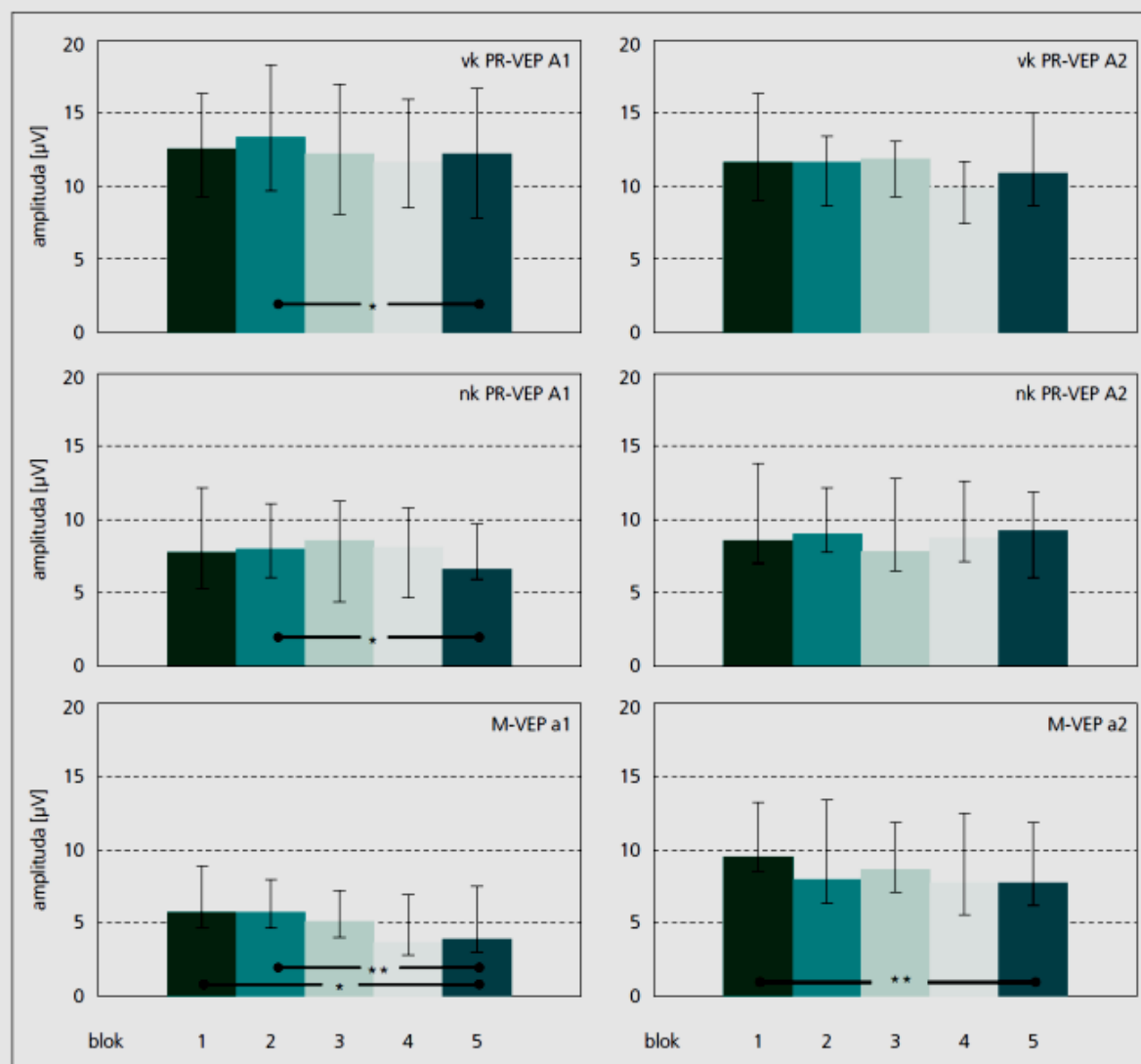
Originální VEPs u jednoho subjektu ukazuje obr. 1. Kompletní výsledky celého souboru, které obsahují vždy hodnotu dvou

měřených amplitud (mezivrcholové „peak to peak“ amplitudy), jsou uvedeny v tab. 3.

Test rozptylu (ANOVA s opakováním) ukázal, že čas je významný faktor ovlivňující variabilitu hodnot amplitudy A1 u PR-VEPs s nízkým i vysokým kontrastem, na rozdíl od A2 (zejména u PR-VEP s nízkým kontrastem), pravděpodobně pro vyšší variabilitu A2 mezi bloky. Hodnocení rozptylu mezivrcholových amplitud VEPs získaných při stimulaci pohybující se

strukturou ukázalo, že pro obě amplitudy (a1, a2) je faktor času významný.

S ohledem na asymetrické rozložení naměřených hodnot a minimalizaci vlivu extrémů byl pro hodnocení vybrán medián amplitud. K posouzení statistické významnosti habituace (pokles mediánu amplitud prvního a druhého bloku vůči pátému bloku VEPs) byl užit Wilcoxonův párový test. Na konci stimulace reverzací vysokokontrastní strukturou (pátý



Obr. 2. Amplitudy VEPs (medián) v jednotlivých blocích. Trvání jednoho bloku 30 s (frekvence stimulace 2 Hz, 60 odpovědí v jednom bloku).

Statisticky významné hodnoty vyznačeny (*, **). Na chybových úsečkách je vyznačen horní a dolní kvartil. A1 – amplituda (P100–N75) [µV], A2 – amplituda (P100–N145) [µV], a1 – amplituda (P1–N2b) [µV], a2 – amplituda (P3–N2b) [µV], vk PR-VEPs – vysokokontrastní PR-VEP, nk PR-VEP – nízkokontrastní PR-VEP, M-VEP – motion-onset VEP.

blok – končil 150 s stimulace) jsme změřili vk PR-VEP se statisticky významně menší (pokles o 8,2 %; $p = 0,041$) mezivrcholovou amplitudou A1 12,4 μV ve srovnání k druhému bloku (60 s od počátku stimulace), kde A1 byla 13,5 μV . Hodnoty jsou vyjádřeny jako medián, další popisné parametry jsou uvedeny v tab. 4. Obdobné pozorování jsme získali pro nk PR-VEP vyvolané reverzační nízkokontrastní struktury, kde pokles amplitudy A1 mezi druhým (9,7 μV) a pátým blokem (8,1 μV) byl 16,0 % ($p = 0,023$).

Pro pohybem struktury v zorném poli vyvolané M-VEP jsme změřili statisticky významný pokles amplitud a1 i a2 (32,8 %; $p = 0,010$ a 16,6 %; $p = 0,003$) při srovnání prvního (5,8 a 9,7 μV) a pátého bloku (3,9 a 8,5 μV). Poslední, statisticky významný pokles amplitudy druhého bloku vůči pátému jsme pozorovali pouze pro amplitudu a1, jejíž hodnota poklesla z 5,8 μV na 3,9 μV , tedy o 32,8 % ($p = 0,002$). Ostatní výsledky nebyly statisticky signifikantní (tab. 4). Grafické znázornění popisných statistik amplitud jednotlivých bloků VEPs s označením statistických významností ukazuje obr. 2.

Diskuze

S ohledem na krátký celkový čas vyšetření VEP se domníváme, že redukce amplitudy VEPs je korelát habituace. Maximum působení dalších vlivů ve smyslu redukce amplitudy VEPs (únava, ztráta pozornosti či vigily) bychom očekávali s pozdějším nástupem. Proti významnější ztrátě pozornosti během vyšetření svědčí relativně stabilní počty vyřazených odpovědí za jednotlivé bloky (tab. 2).

Fakt, že jsme zjistili habituaci u PR-VEP v našem souboru jen v omezené míře (pouze u amplitud A1 při srovnání druhého a pátého bloku VEP), vysvětlujeme

jeme velkou variabilitou amplitud VEP mezi jednotlivými bloky. V kontextu průkaznější habituace na pohybový podnět však musíme připustit i topické hledisko (nižší habituace v oblasti primárních senzorických center ve srovnání s asociálními). Pro podporu takové interpretace jsme však nenalezli spolehlivé literární údaje s ohledem na absenci takto zaměřených studií. Významnější habituace amplitudy A1 u nízkokontrastních PR-VEP ve srovnání s vysokokontrastními VEP koresponduje s některými literárními údaji [5]. Avšak naše výsledky do jisté míry pravděpodobně ovlivnila adaptace na vysoký kontrast, neboť v designu naší studie vysokokontrastní PR-VEP předcházely nízkokontrastním PR-VEP. K ověření tohoto vlivu jsme zahájili další experiment s vyšetřením v opačném sledu.

Průkaznější habituace M-VEP oproti PR-VEP by mohla souviset s predilekční aktivací asociálních mediotemporálních oblastí (V5) u M-VEP. Je možné, že právě asociální kortikální oblasti hrají v procesu habituace prioritní roli oproti primárnímu senzorickému kortexu. Tomu odpovídá i pohled na habituaci jako na jednoduchou formu učení. V souvislosti s touto úvahou by při zpracování podnětu mohla hrát roli i jeho „významnost“. Zvrát struktury je přece jen méně obvyklý a z varovného hlediska tedy významný podnět. Naproti tomu radiální pohyb dostředných kruhů představuje formu takzvaného optického toku, který je biologicky běžný při navigaci v prostoru [8].

Závěr

Dosavadní zkušenosti s vyšetřováním habituace VEP jsou u neurologických onemocnění především u migrény, kde deficit habituace (přesahující do různých modalit centrálního zpracování senzorických in-

formací) je považován za základní interiktální abnormalitu [9]. Experiment ve shodě s dosavadními zjištěními prokázal, že habituace se projevuje v krátkém časovém úseku (cca 3 minuty), což představuje významný předpoklad pro klinické testování. Již pokles velikosti odpovědi o cca 10 % lze dle našich výsledků považovat za průkazný. Avšak hovořit o normativních datech, která by popisovala „fyzilogickou habituaci“, je problematické, neboť změny amplitudy VEP jsou díky vysoké variabilitě patrné až jako statistické vyhodnocení souboru, nikoli u jednotlivých subjektů.

Snazší průkaz habituace na pohybový podnět oproti reverzačnímu podnětu staví M-VEP do role metodiky, která se jeví výhodnější pro průkaz a sledování vývoje habituace jako obecného fenoménu.

Literatura

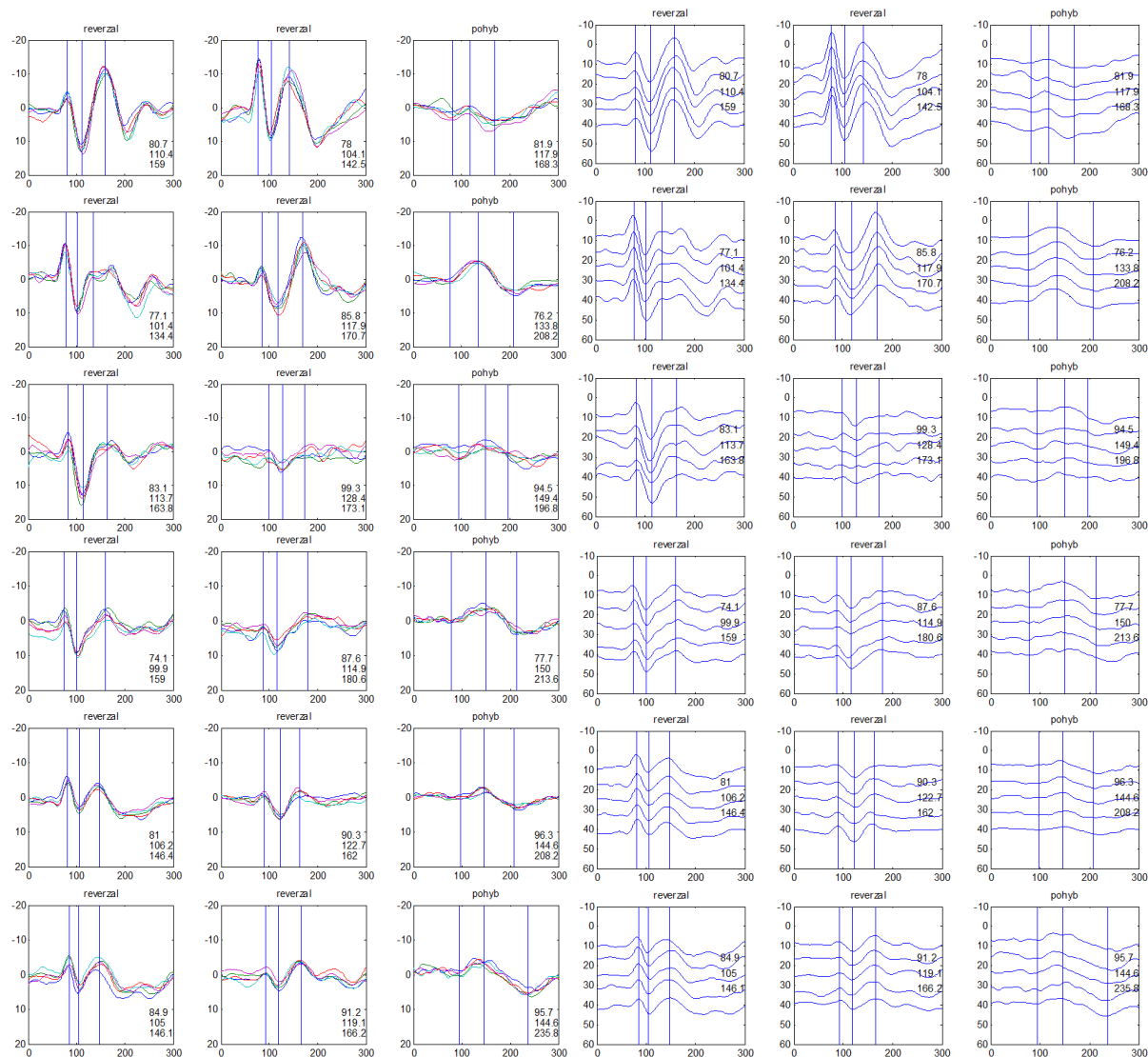
- Rankin CH, Abrams T, Barry RJ, Bhatnagar S, Clayton DF, Colombo J et al. Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiol Learn Mem* 2009; 92(2): 135–138.
- Ambrosini A, Schoenen J. Electrophysiological response patterns of primary sensory cortices in migraine. *J Headache Pain* 2006; 7(6): 377–388.
- Schoenen J, Wnag W, Albert A, Delawaide PJ. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur J Neurol* 1995; 2(2): 115–122.
- Kuba M, Kubova Z. Visual evoked potentials specific for motion onset. *Doc Ophthalmol* 1992; 80(1): 83–89.
- Omland PM, Nilsen KB, Sand T. Habituation measured by pattern reversal visual evoked potentials depends more on check size than reversal rate. *Clin Neurophysiol* 2011; 122(9): 1846–1853.
- Kremlacek J, Kuba M, Kubova Z, Vit F. Simple and powerful visual stimulus generator. *Computer Methods Programs Biomed* 1998; 58(2): 175–180.
- Electrophysiological laboratory [online]. Available from: <http://www.lfhk.cuni.cz/ELF/elf_main.html>.
- Warren WH jr, Kay BA, Zosh WD, Duchon AP, Sahuc S. Optic flow is used to control human walking. *Nat Neurosci* 2011; 4(2): 213–216.
- Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem* 2009; 92(2): 249–259.

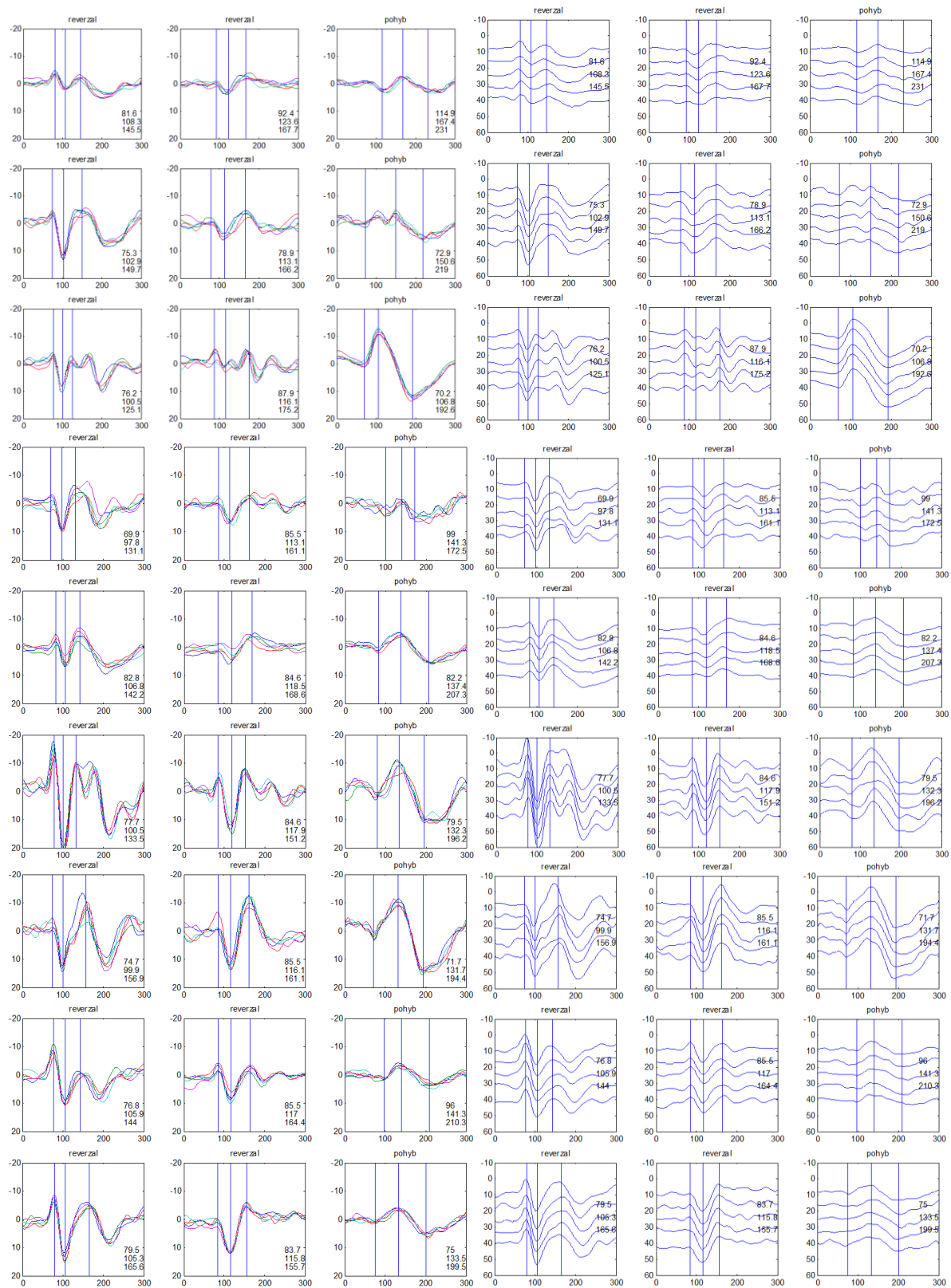
www.csnn.eu

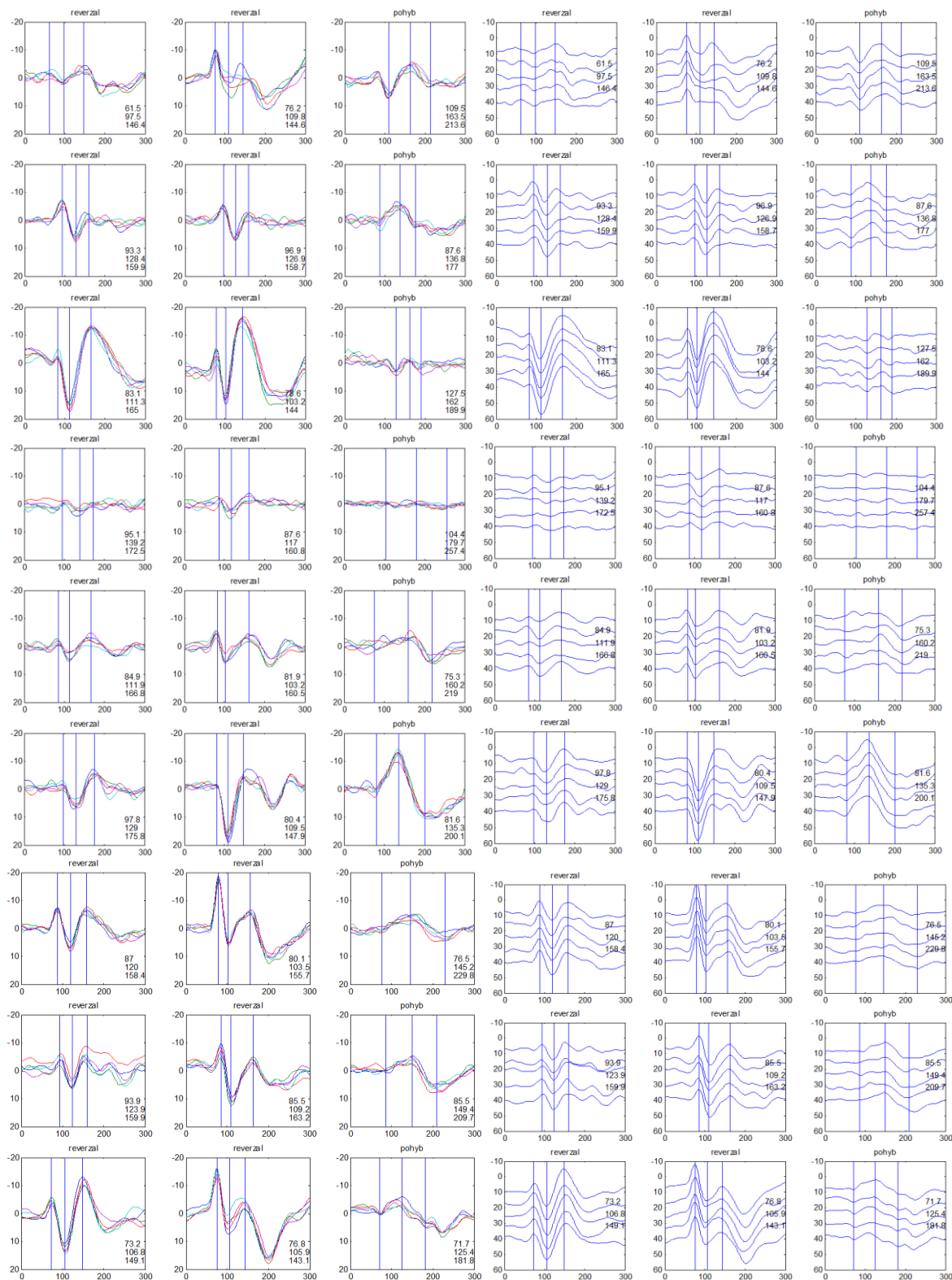
Příloha 3: Kompletní přehled VEP všech subjektů.

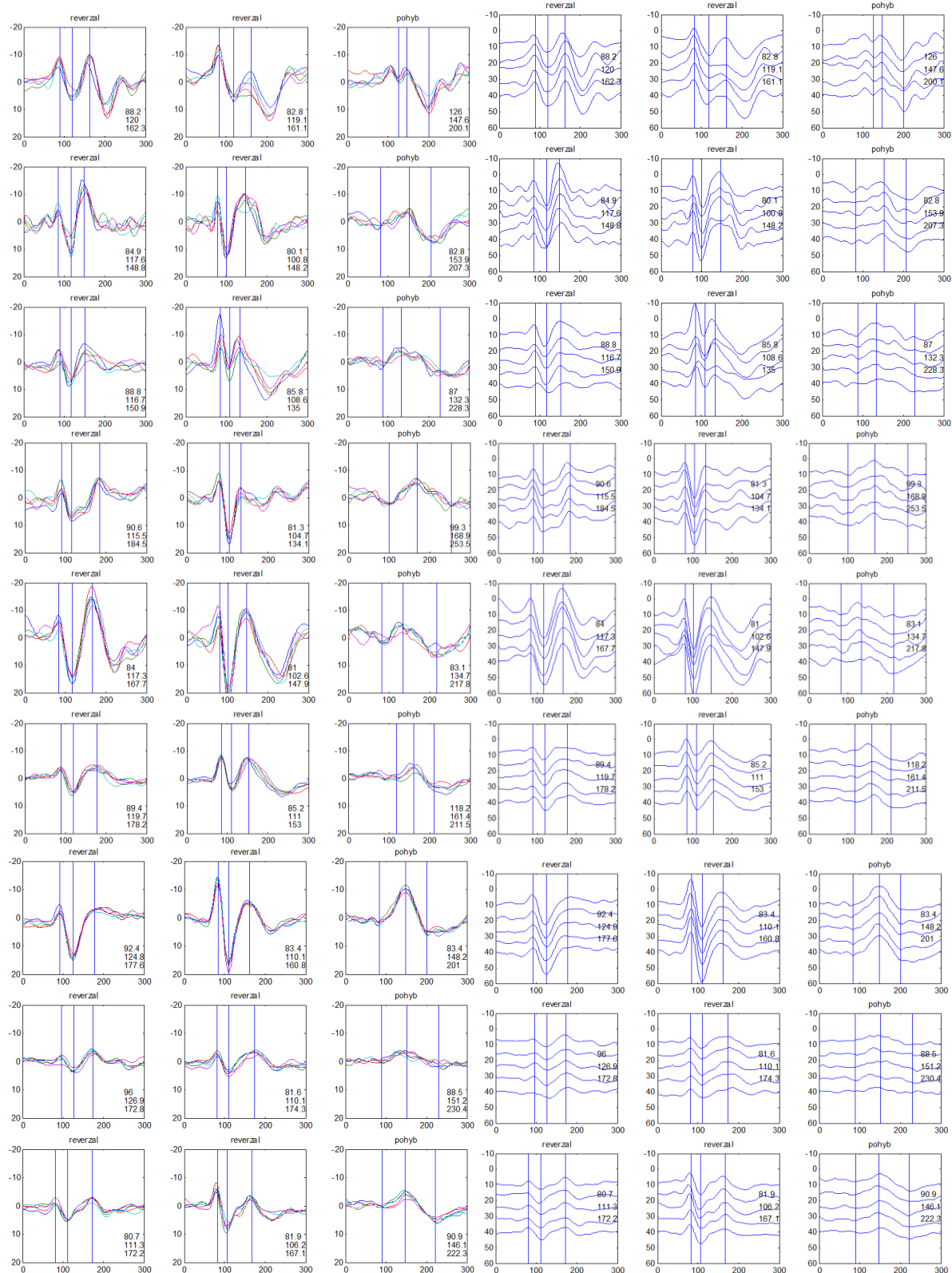
Každý řádek obsahuje VEP jednoho subjektu. Soubor je prezentován anonymně resp. je odslepena pouze příslušnost subjektu ke konkrétní skupině souboru. První záznam v řádku představuje PR-VEP s vysokým kontrastem, druhý PR-VEP s nízkým kontrastem, třetí M-VEP, 4.-6. záznam v řadě znázorňuje křivky těchto tří typů VEP ve shodném pořadí rozloženě, takže jsou patrné VEP reprezentující jednotlivé bloky – pod sebou shora 1.–5. blok). Na horizontální ose je čas v ms, na vertikální potom amplituda v μV . Negativita směrem dolů, pozitivita nahoru.

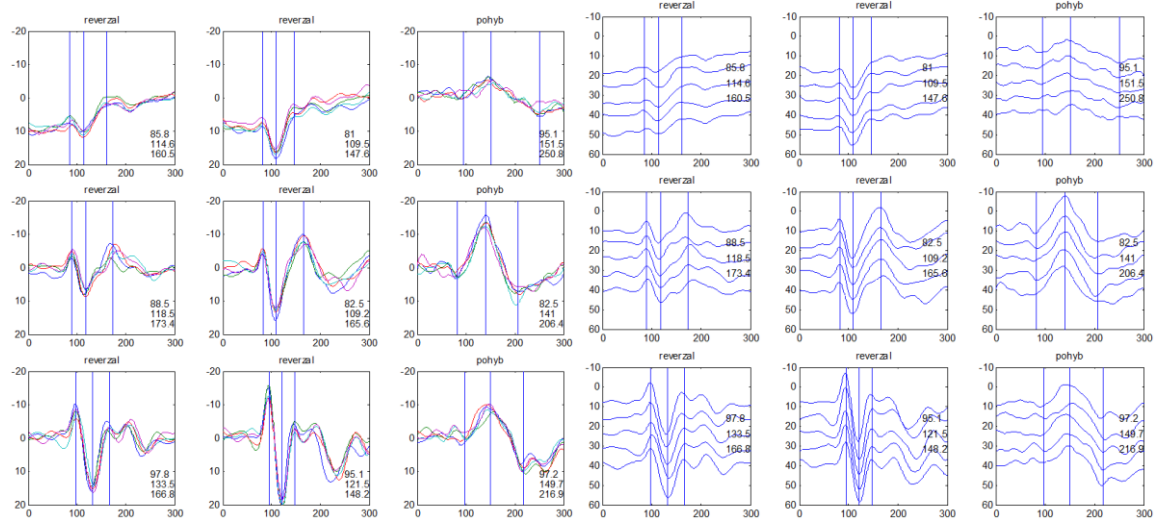
Skupina zdravých dobrovolníků



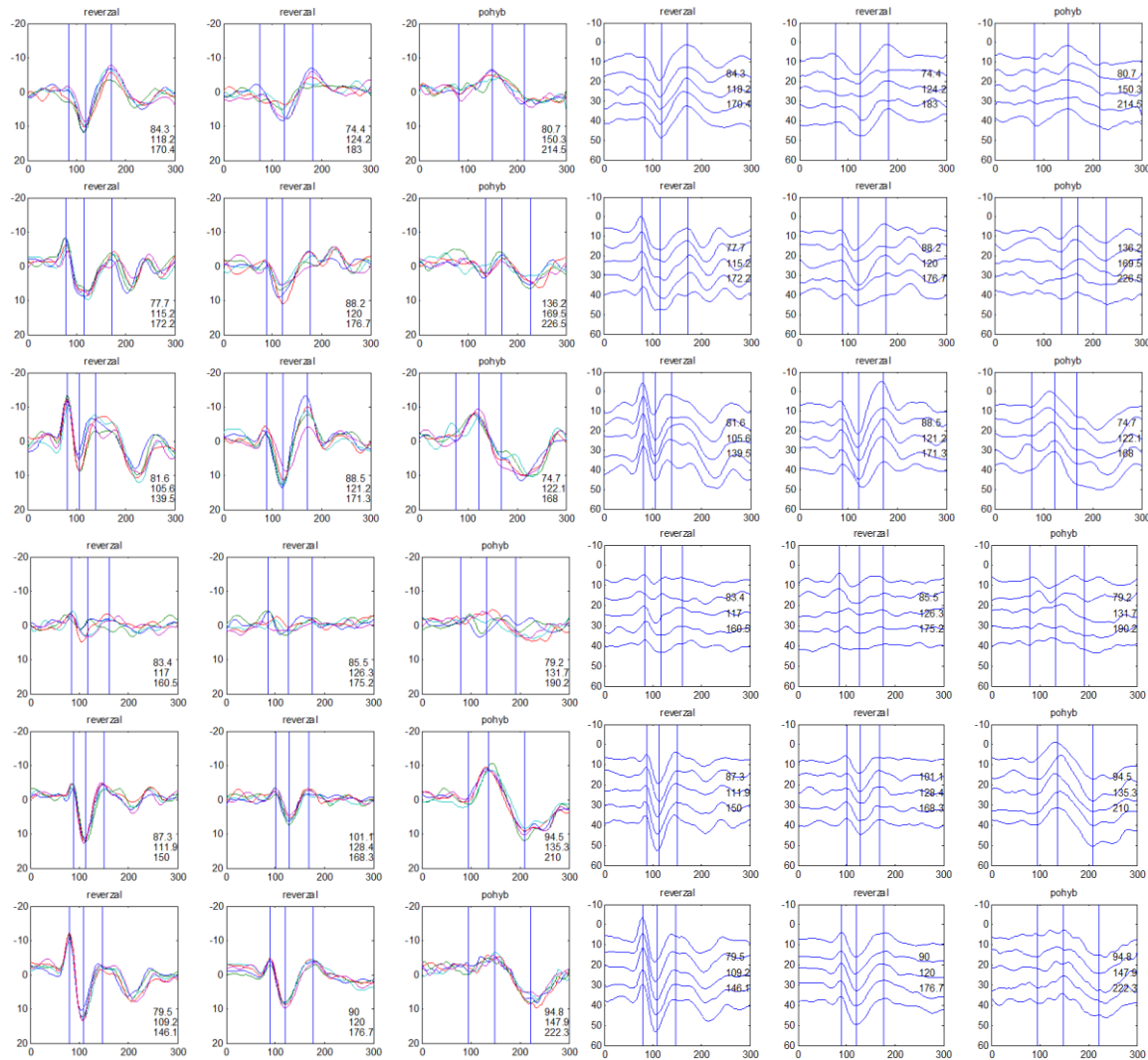


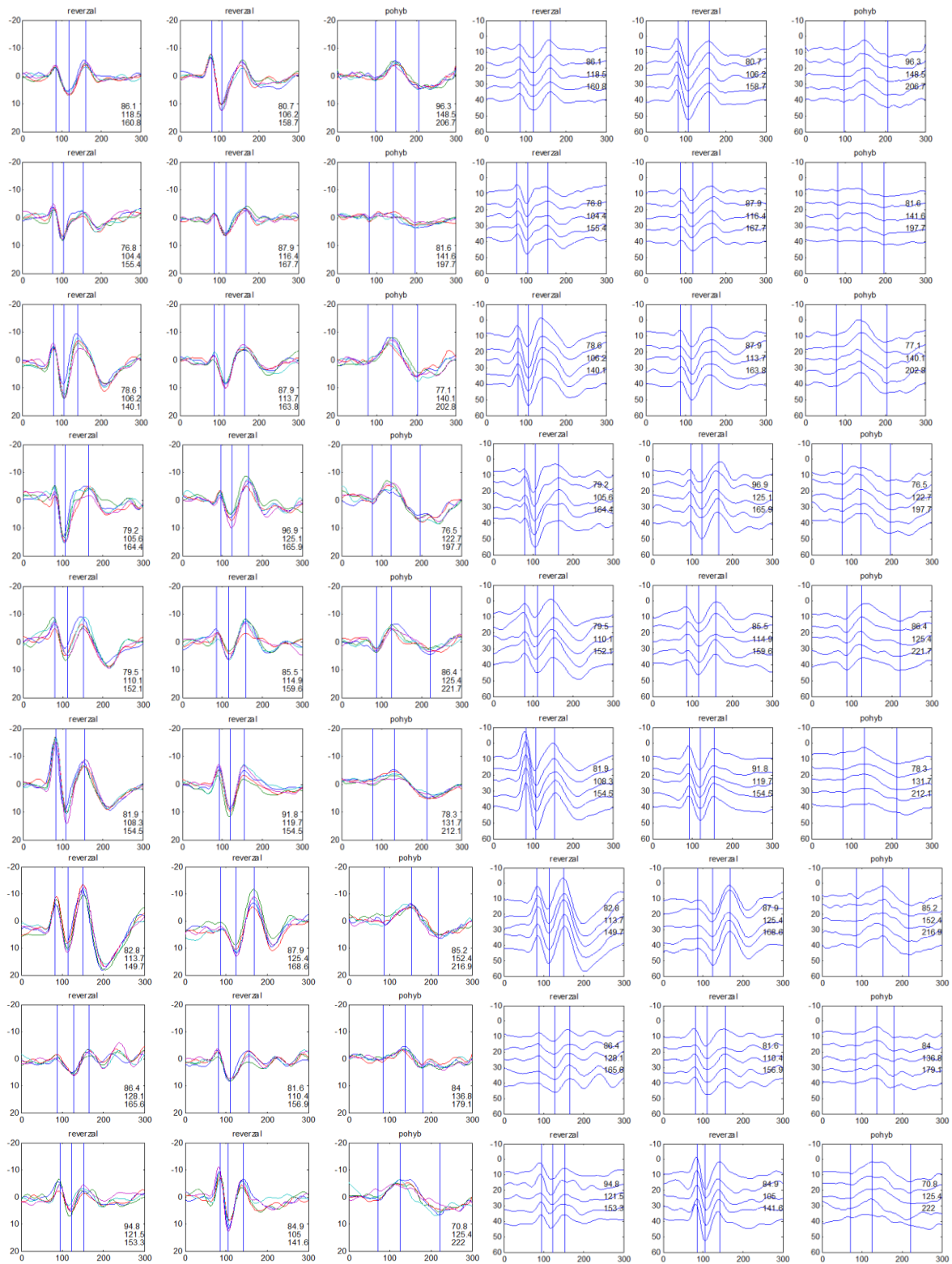


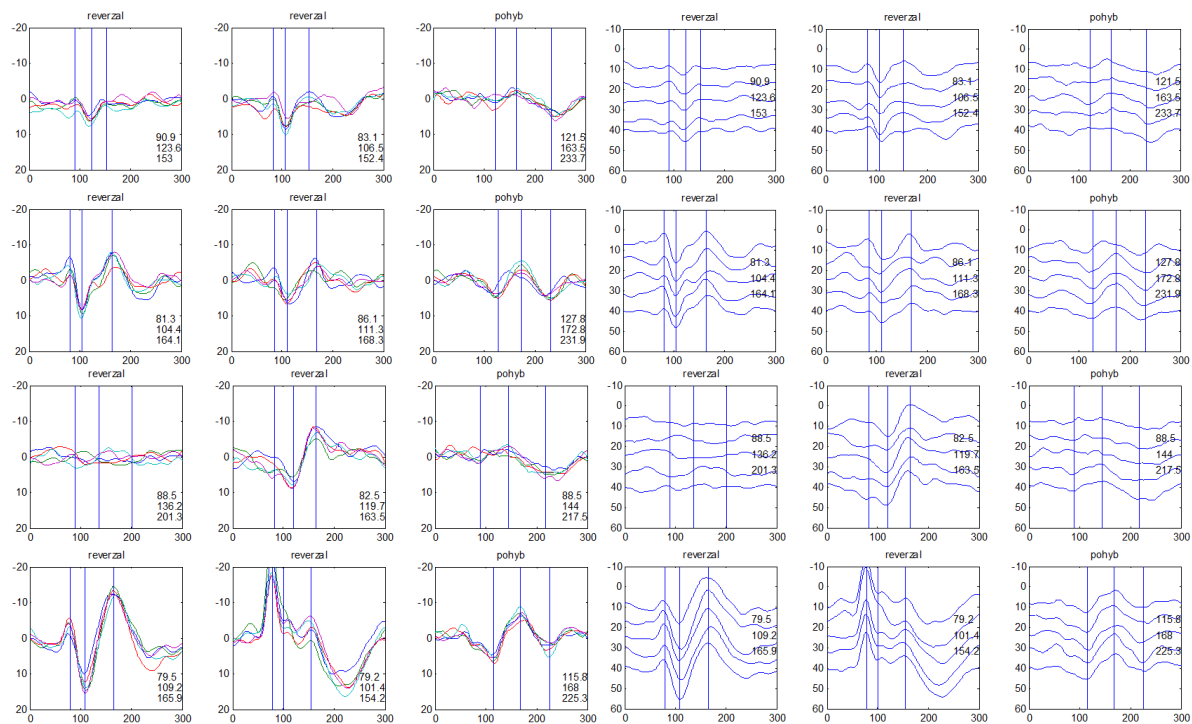




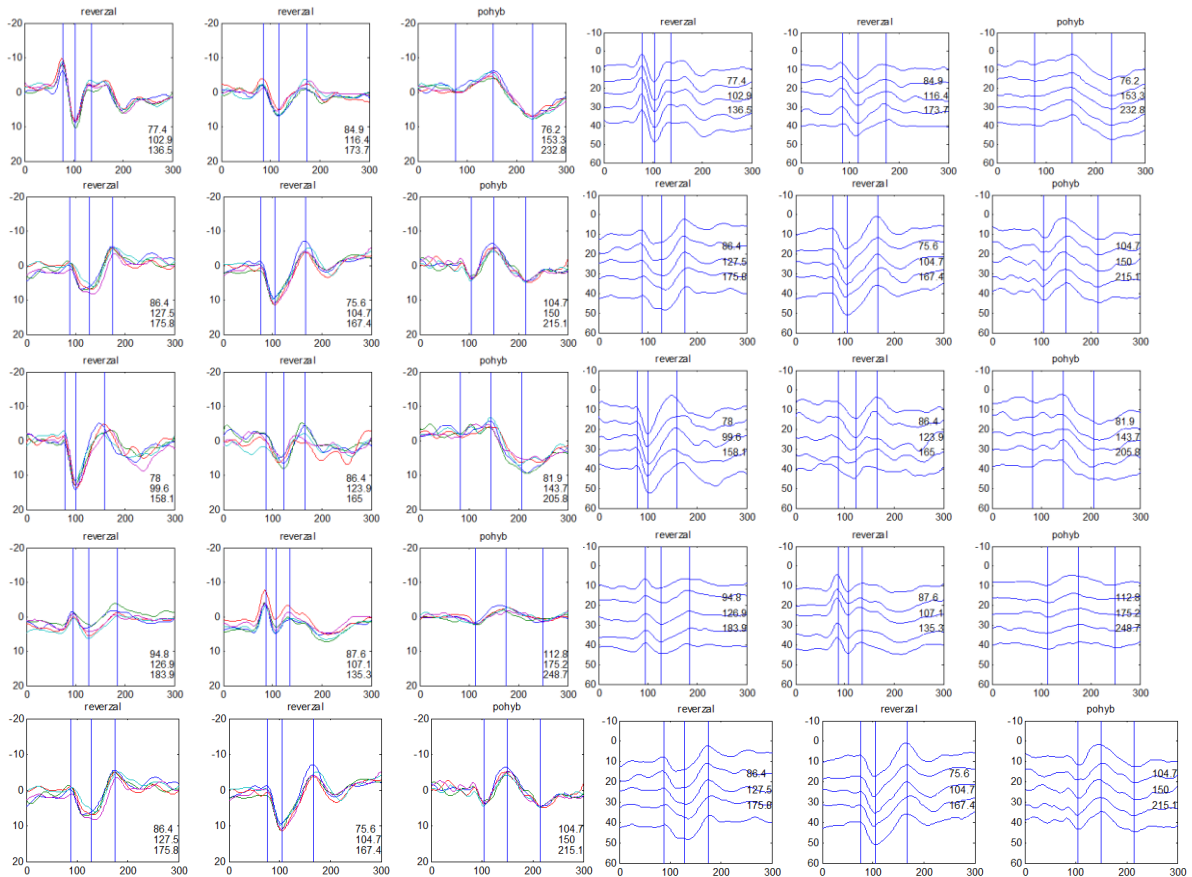
Skupina IntM

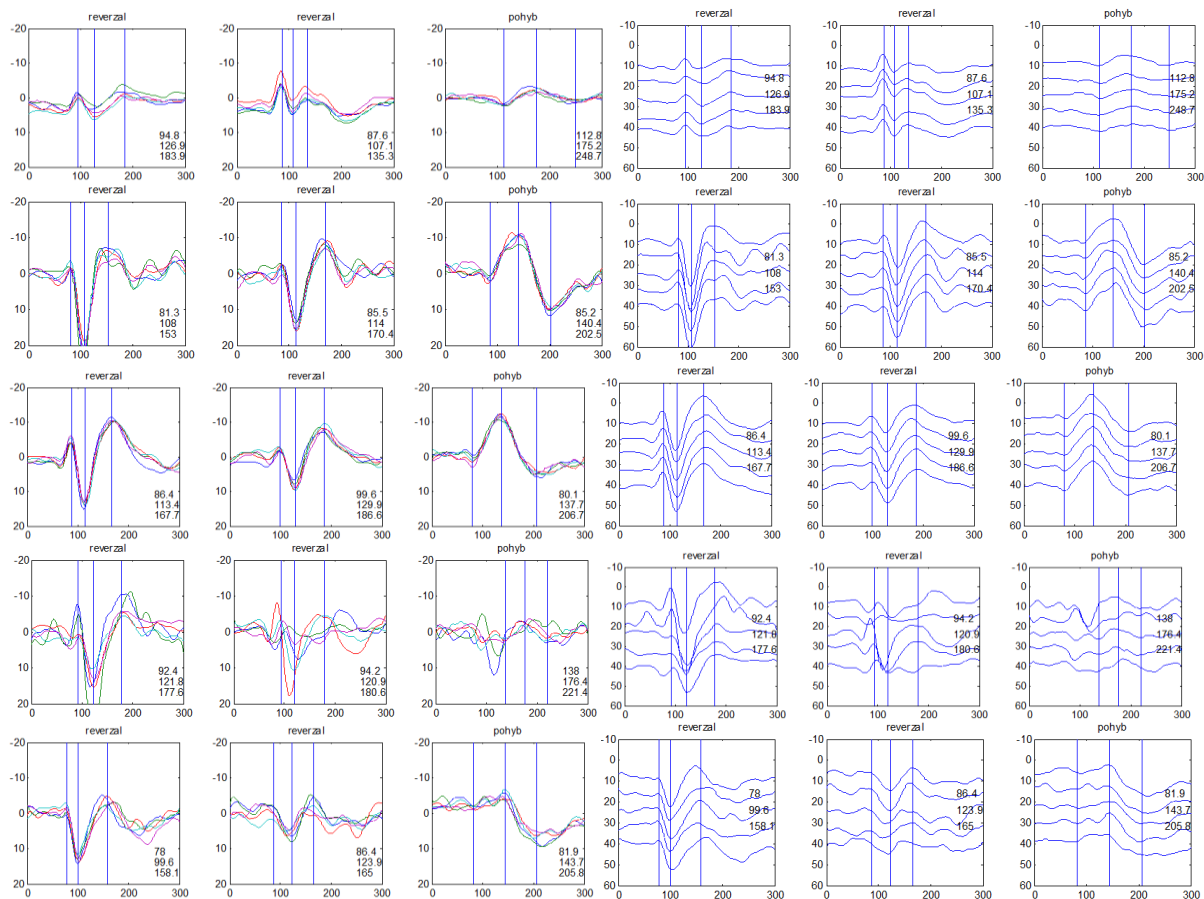




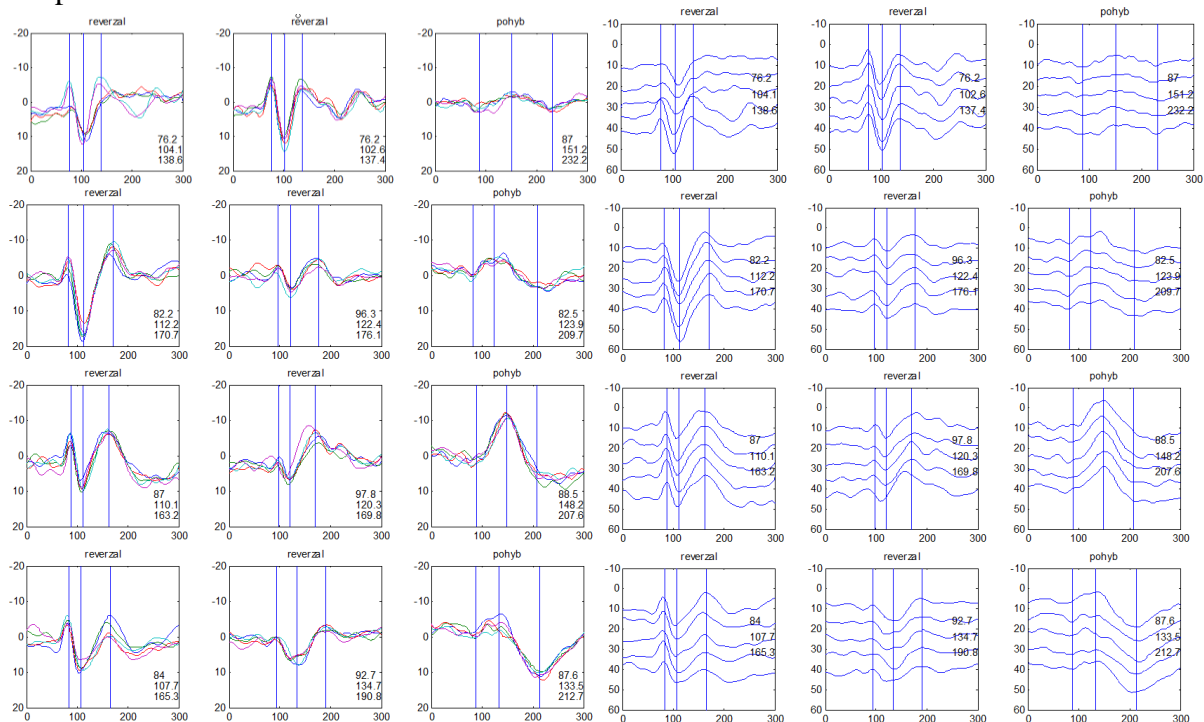


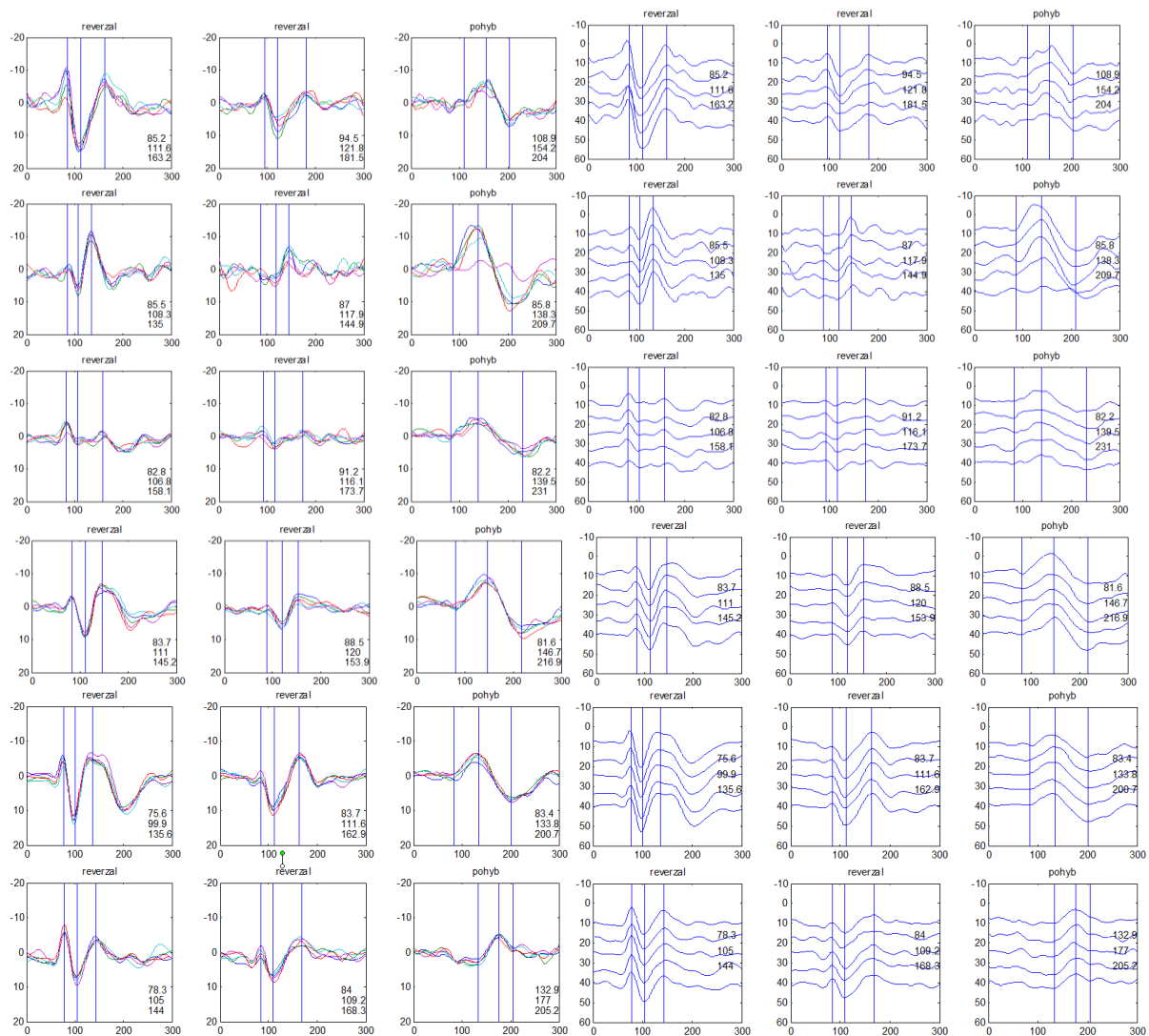
Skupina IctM





Skupina MwT





Příloha 4: Dotazník.

Dotazník pro pacienta/zdravého dobrovolníka před vyšetřením zrakových evokovaných potenciálů

Vážená paní, vážený pane.

Obracíme se na Vás s žádostí o vyplnění níže uvedeného dotazníku, který je součástí výzkumného projektu, jehož se účastníte. Informace, které uvedete v dotazníku, nebudou zveřejněny, jsou pouze nezbytné pro správné hodnocení vyšetření v rámci výzkumného projektu.

V dotazníku při možnosti výběru správný údaj zakroužkujte, při doplňovacích otázkách vyplňte.

1. **Pohlaví:** muž

žena /uved'te, co možná nejpřesněji den menstruačního cyklu, ve kterém se v době vyšetření nacházíte, za lomítkem počet dnů, který má obvykle (průměrně) váš menstruační cyklus (např. 5/28)

...../.....

2. **Věk** (v letech)

3. Vyplňte, které **léky** užíváte, pokud možno s uvedením síly a dávkování. Pokud užíváte nějaký lék dle potřeby při bolesti, uveďte jeho průměrnou spotřebu za 1 měsíc za poslední 3 měsíce:

.....
.....
.....

Pokud jste v období 1 měsíce před vyšetřením trvale užíval/a nějaký lék a již jste ho vysadil/a, uveďte tento lék s časovým údajem vysazení:

.....
.....
.....

4. Vyplňte, zda trpíte na **bolest hlavy** (nepočítejte běžné mírné bolesti hlavy např. po nevyspání, po alkoholu, velkém stresu apod.)

NE

ANO (doplňte, kdy naposledy se u vás objevila bolest hlavy - ve dnech/hodinách:

Pokud jste odpověděli ANO, pokračujte, prosím, v dozníku. Pokud jste odpověděli NE, již dále (5. a 6.) nevyplňujte.

5. Následující otázky se týkají **popisu** Vašich bolestí hlavy. Prosím, doplňte:

- Jak dlouho na bolesti hlavy trpíte? (v letech)
- Jak často na bolesti hlavy trpíte (průměrný počet za 1 měsíc v posledních 6 měsících)
- Jak dlouho (průměrně) u vás bolesti hlavy trvají (pokud neužíváte léky)? (v hodinách)
- Vyskytují se u vás bolesti hlavy, které se vyskytují v jedné polovině hlavy? ANO NE
- Můžete potvrdit, že bolesti hlavy u vás mívají (alespoň někdy) pulzující charakter? ANO NE
- Můžete potvrdit, že bolesti hlavy podle vás jsou středně silné nebo silné? ANO NE
- Zhoršují se u vás bolesti hlavy fyzickou námahou? ANO NE
- Pociťujete (alespoň někdy) při bolesti hlavy nevolnost nebo jste zvracel/a? ANO NE
- Vadí vám (alespoň někdy) při bolesti hlavy světlo nebo zvuky? ANO NE
- Měl jste alespoň 2x tzv. auru (poruchu zraku, řeči, citlivosti nebo pohyblivosti či jiné jiné poruchy, které se upravily) před event. v průběhu bolesti hlavy? ANO NE
- Můžete potvrdit, že si nejste vědom, že by příčinou bolestí hlavy u vás bylo jiné onemocnění mozku než migréna (např. mozkový nádor apod.)? ANO NE

6. Uveďte, prosím, telefonní kontakt na vás, budete kontaktováni s dotazem, zda se u vás do 72 hodin po vyšetření neobjevila bolest hlavy (údaj potřebný pro hodnocení vyšetření).

telefon:

Děkujeme za trpělivost při vyplňování dotazníku. Potvrďte podpisem, prosím, správnost údajů.

.....
podpis lékaře

.....
podpis vyšetřovaného